BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2023-384

Оригинальная статья / Original article

Фармакогенетические маркеры токсичности химиотерапии по схеме FOLFOX/XELOX у пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта: проспективное обсервационное исследование

Д.С. Федоринов[1,2]✉, deni_fe@mail.ru, **В.К. Лядов[1,2,3], Ш.П. Абдуллаев[1], А.А. Качанова[1], Р.Н. Гейдаров[4], И.А. Шашков[4], В.М. Михайлович[4], С.А. Суржиков[4], М.А. Лядова[1,3], И.В. Сычев[5], В.Н. Галкин[2], И.В. Поддубная[1], Д.А. Сычев[1]**

[1] Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

[2] Городская клиническая онкологическая больница №1; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18а

[3] Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 654005, Россия, Кемеровская область, Новокузнецк, проспект Строителей, д. 5

[4] Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта Российской академии наук; 119991, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 32

[5] Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева; 430005, Россия, Республика Мордовия, Саранск, ул. Большевистская, д. 68

Резюме

Введение. Стандартом лечения распространенных стадий рака желудка, толстой и прямой кишки является системная химиотерапия (ХТ) на основе препаратов оксалиплатин, 5-фторурацил, капецитабин, для которой характерно частое развитие тяжелых нежелательных явлений (НЯ). Результаты трансляционных исследований на российской популяции пациентов ограниченны, необходимо изучение фармакогенетических маркеров развития НЯ.

Цель. Изучить частоту носительства аллельных вариантов генов *DPYD, GSTP1, MTHFR, XPC, ERCC1, TYMS* и их связь с развитием НЯ при проведении паллиативной ХТ по схеме FOLFOX/XELOX.

Материалы и методы. В проспективное обсервационное исследование включено 166 пациентов (67 – рак желудка, 99 – колоректальный рак). Всем пациентам до начала ХТ было проведено фармакогенетическое тестирование методом гибридизационного анализа на биологических микрочипах (*DPYD* (rs2297595 и rs75017182), *MTHFR* (rs1801133), *XPC* (rs2228001), *TYMS* (rs11280056), *ERCC1* (rs3212986)) и ПЦР (*GSTP1* (rs1695), *ERCC1* (rs11615)). Был проведен анализ распределения частот генотипов между группами пациентов с развитием серьезных НЯ и без них.

Результаты. В процессе лечения НЯ развились у 97,7% пациентов, на долю серьезных НЯ приходится 54,2%. По результатам однофакторного анализа с развитием тяжелой нейтропении ассоциировались генотипы TC гена *DPYD* rs2297595, ОШ = 3,0 (95% ДИ 1,2–7,3, p = 0,025), GG гена *GSTP1* rs1695, ОШ = 2,9 (95% ДИ 1,02–8,6, p = 0,038). Генотипы AA и AG гена *GSTP1* rs1695 ассоциировались с повышением шанса дозолимитирующей токсичности для оксалиплатина в 7,3 раза (ОШ) (95% ДИ 1,186–56,681, p = 0,04). В структуре многофакторной модели при пошаговом включении и исключении для исхода тяжелой нейтропении остался единственный положительный предиктор – генотип TT rs2297595 гена *DPYD* (B ± SE = -1,103 ± 0,503; DI [-2,090; -0,116]; p = 0,028).

Выводы. Результаты проведенного исследования позволили выявить возможные маркеры токсичности химиотерапии по схеме FOLFOX/XELOX.

Ключевые слова: рак желудка, колоректальный рак, фармакогенетическое тестирование, DPYD, ERCC1, TYMS

Благодарности. Работа проводилась при поддержке гранта Российского научного фонда №20-75-10158 «Фармакогенетические и фармакокинетические подходы к химиотерапии опухолей желудочно-кишечного тракта на основе анализа состава тела».

Для цитирования: Федоринов ДС, Лядов ВК, Абдуллаев ШП, Качанова АА, Гейдаров РН, Шашков ИА, Михайлович ВМ, Суржиков СА, Лядова МА, Сычев ИВ, Галкин ВН, Поддубная ИВ, Сычев ДА. Фармакогенетические маркеры токсичности химиотерапии по схеме FOLFOX/XELOX у пациентов с опухолями желудочно-кишечного тракта: проспективное обсервационное исследование. *Медицинский совет.* 2023;17(18):175–184. https://doi.org/10.21518/ms2023-384.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

© Федоринов ДС, Лядов ВК, Абдуллаев ШП, Качанова АА, Гейдаров РН, Шашков ИА, Михайлович ВМ и др., 2023

Pharmacogenetic markers of toxicity of FOLFOX/XELOX chemotherapy in patients with gastrointestinal tumors: a prospective observational study

Denis S. Fedorinov[1,2]✉, deni_fe@mail.ru, **Vladimir K. Lyadov**[1,2,3], **Sherzod P. Abdullayev**[1], **Anastasia A. Kachanova**[1], **Rustam N. Heydarov**[4], **Igor A. Shashkov**[4], **Vladimir M. Mikhailovich**[4], **Sergey A. Surzhikov**[4], **Marina A. Lyadova**[1,3], **Ivan V. Sychev**[5], **Vsevolod N. Galkin**[2], **Irina V. Poddubnaya**[1], **Dmitry A. Sychev**[1]

[1] Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

[2] City Clinical Cancer Hospital No. 1; 18a, Zagorodnoye Shosse, Moscow, 117152, Russia

[3] Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medical Education – branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 5, Stroitelei Ave., Novokuznetsk, Kemerovo Region, 654005, Russia

[4] Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences; 32, Vavilov St., Moscow, 119991, Russia

[5] National Research Ogarev Mordovia State University; 68, Bolshevistskaya St., Saransk, 430005, Republic of Mordovia, Russia

Abstract

Introdiction. Systemic chemotherapy (CT) based on oxaliplatin, 5-fluorouracil, capecitabine is the standard of treatment for advanced gastric, colorectal and rectal cancer, which is characterized by frequent development of severe adverse events (AEs). The results of translational studies in the Russian patient population are limited, it is necessary to study pharmacogenetic markers.

Aim. To study the frequency of carrying allelic variants of *DPYD*, *GSTP1*, *MTHFR*, *XPC*, *ERCC1*, *TYMS* genes and their association with the development of AEs during palliative treatment with FOLFOX/XELOX.

Materials and methods. A total of 166 patients (67 gastric cancer, 99 colorectal cancer) were included in the prospective observational study. All patients underwent pharmacogenetic testing by hybridization analysis on biological microarrays (*DPYD* (rs2297595 and rs75017182), *MTHFR* (rs1801133), *XPC* (rs2228001), *TYMS* (rs11280056), *ERCC1* (rs3212986)) and PCR (*GSTP1* (rs1695), *ERCC1* (rs11615)) before starting CT. The genotype frequency distribution was analyzed between the groups of patients with and without the development of severe AEs.

Results. AEs developed in 97.7% of patients, severe AEs accounting for 54.2%. According to the results of univariate analysis, TC genotype of *DPYD* gene rs2297595 OR = 3.0 (95% CI 1.2–7.3, p = 0.025), GG genotype of *GSTP1* gene rs1695 OR = 2.9 (95% CI 1.02–8.6, p = 0.038) were associated with the development of severe neutropenia. In multivariate analysis TT genotype rs2297595 of the *DPYD* gene remained the only predictor of severe neutropenia (B ± SE = -1.103 ± 0.503; DI [-2.090; -0.116]; p = 0.028).

Conclusions. The results of this study allowed us to identify possible markers of toxicity of FOLFOX/XELOX chemotherapy.

Keywords: gastric cancer, colorectal cancer, pharmacogenetic testing, DPYD, ERCC1, TYMS

Acknowledgments. The work was conducted with the support of Russian Science Foundation Grant No. 20-75-10158 – Pharmacogenetic and pharmacokinetic approaches to gastrointestinal cancer chemotherapy based on total body composition.

For citation: Fedorinov DS, Lyadov VK, Abdullayev ShP, Kachanova AA, Heydarov RN, Shashkov IA, Mikhailovich VM, Surzhikov SA, Lyadova MA, Sychev IV, Galkin VN, Poddubnaya IV, Sychev DA. Pharmacogenetic markers of toxicity of FOLFOX/XELOX chemotherapy in patients with gastrointestinal tumors: a prospective observational study. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(18):175–184. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2023-384.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Среди опухолей желудочно-кишечного тракта рак желудка и колоректальный рак занимают лидирующие позиции по заболеваемости и смертности [1]. Стандартом лечения распространенных стадий заболевания является системная химиотерапия (ХТ) на основе препаратов оксалиплатин и 5-фторурацил (5-ФУ)/капецитабин. Однако у большинства пациентов во время ХТ возникают серьезные нежелательные явления. Частота развития НЯ при проведении ХТ по схеме FOLFOX, по данным регистрационных исследований, достигала 80%, около половины из которых приходилось на осложнения 3–4-й степени тяжести [2, 3]. Частота нейтропении достигает 59% случаев, тромбоцитопении – 37%, анемии – 47%, тошноты и рвоты – 26%, диареи – 28%, стоматитов – 13%, полинейропатии – 31% [2]. Развитие токсичности приводит к увеличению интервала между курсами ХТ и часто требует снижения дозы или отмены одного из препаратов, что приводит к снижению дозоинтенсивности лечения. В результате эффективность лечения снижается, а его стоимость возрастает за счет дополнительных затрат на лечение развившихся НЯ и удлинения сроков госпитализации [4].

Одним из подходов, который потенциально позволяет прогнозировать индивидуальную переносимость

цитостатических препаратов, является фармакогенетическое тестирование. В ряде исследований были обнаружены многочисленные генетические перестройки, включая однонуклеотидные полиморфизмы, носительство которых ассоциировалось с повышенной токсичностью 5-фторурацила и оксалиплатина [5, 6]. Однако следует учитывать, что частота носительства аллельных вариантов генов, ассоциированных с метаболизмом химиопрепаратов, может различаться в зависимости от популяции и этноса [5].

Учитывая, что результаты трансляционных исследований на российской популяции пациентов ограниченны, необходимо изучение фармакогенетических маркеров развития НЯ на фоне проведения ХТ, что было положено в основу проведения данного исследования.

Цель исследования – изучить частоту носительства аллельных вариантов генов *DPYD, GSTP1, MTHFR, XPC, ERCC1, TYMS* и их связь с развитием НЯ при проведении паллиативной ХТ по схеме FOLFOX/XELOX в российской популяции пациентов с метастатическим раком желудка и колоректальным раком.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования: проспективное обсервационное. Критерии включения: пациенты старше 18 лет с метастатическим раком желудка, колоректальным раком, которым показано проведение паллиативной ХТ по схеме FOLFOX/XELOX. Критерии невключения: возраст моложе 18 лет, лекарственная противоопухолевая или лучевая терапия в анамнезе.

Гипотеза – аллельные варианты генов *DPYD, GSTP1, MTHFR, XPC, ERCC1, TYMS* ассоциированы с развитием НЯ при проведении ХТ по схеме FOLFOX/XELOX.

Условия проведения: исследование проводилось на базе отделения химиотерапии №1 ГБУЗ ГКОБ №1 ДЗМ. Фармакогенетическое тестирование выполнялось на базе ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» и НИИ молекулярной и персонализированной медицины РМАНПО Минздрава России. Продолжительность исследования: исследование проводилось с октября 2020 г. по май 2022 г. Описание медицинского вмешательства: всем пациентам были разъяснены процедуры и возможные риски, подписаны соответствующие информированные согласия и согласия на обработку персональных данных. У всех пациентов было выполнено фармакогенетическое тестирование перед проведением 1-го курса ХТ.

Исходы исследования

Основной исход исследования: аллельные варианты генов определялись методом гибридизационного анализа на биологических микрочипах, разработанных в Институте молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта (*DPYD* (rs2297595 и rs75017182), *MTHFR* (rs1801133), *XPC* (rs2228001), *TYMS* (rs11280056), *ERCC1* (rs3212986)), и полимеразной цепной реакции на базе НИИ молекулярной и персонализированной медицины РМАНПО (*GSTP1* (rs1695), *ERCC1* (rs11615)).

Методика гибридизации на биологических микрочипах

Венозную кровь пациентов (4 мл) собирали с помощью вакуумной системы VACUETTE (Greiner Bio-One, Австрия) в пробирки с K3-ЭДТА (3-замещенная калиевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты). Подготовку образцов для гибридизации на микрочипе осуществляли путем проведения асимметричной мультиплексной полимеразной цепной реакции с одновременным введением в ампликоны флуоресцентной метки (Cy-5). Полученные флуоресцентно меченные и преимущественно одноцепочечные продукты амплификации вносили в гибридизационную камеру микрочипа, содержащего олигонуклеотидные зонды, комплементарные анализируемым нуклеотидным последовательностям вариантов указанных выше генов. Регистрацию и интерпретацию результатов после проведения гибридизации осуществляли на аппаратно-программном комплексе «Чипдетектор» («Биочип-ИМБ», Россия) при помощи программного обеспечения Imageware, входящего в состав комплекса. Специализированный микрочип, используемый в исследовании, был валидирован на предварительно секвенированных образцах ДНК, содержащих анализируемые полиморфизмы.

Методика полимеразной цепной реакции в реальном времени

Биологическим материалом для экстракции геномной ДНК являлось 4–6 мл венозной крови, забор которой осуществлялся из локтевой вены в вакуумную пробирку VACUETTE® (GreinerBio-One, Австрия), содержащую ЭДТА-K2 или ЭДТА-K3. Образцы хранились при -80 °C вплоть до момента экстракции ДНК. Выделение геномной ДНК из цельной крови осуществлялось с помощью набора реагентов S-Сорб для выделения ДНК на кремниевом сорбенте (ООО «Синтол», Россия). Концентрация экстрагированной ДНК определялась с помощью спектрофотометра для микрообъемов NanoDrop 2000 (Thermo Fisher Scientific, NY, USA). Носительство полиморфных маркеров генов *GSTP1* (rs1695) и *ERCC1* (rs11615) определялось с помощью коммерческих наборов TaqMan®SNP Genotyping Assays и TaqMan Universal Master Mix II no UNG (Applied Biosystems, США). Для ПЦР использовалось 20 мкл смеси компонентов. Для определения носительства маркеров, согласно инструкции производителя, применялся реактив TaqMan®SNP Genotyping Assays – 1 мкл в 40-кратном разведении в 10 мкл TaqMan Universal Master Mix II no UNG и 9 мкл воды, свободной от РНКаз. В каждую пробирку вносилось по 5 мкл ДНК исследуемых образцов. Для определения однонуклеотидных генетических полиморфизмов использовался метод ПЦР в реальном времени на приборе CFX96 Touch Real Time System с ПО CFX Manager версии 3.0 (BioRad, США). Дополнительные исходы исследования: не оценивались.

Анализ в подгруппах

Популяционные характеристики представлены отдельно для рака желудка и колоректального рака. Частота носительства аллельных вариантов и связь генотипов с развитием НЯ оценивалась для объединенной

популяции пациентов, учитывая идентичный режим дозирования ХТ по схеме FOLFOX/XELOX при лечении рака желудка и толстой кишки.

Методы регистрации исходов

Осложнения лечения классифицировались по шкале NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v. 5.0. Под тяжелыми подразумевались осложнения 3–5-й степени. Под дозолимитирующей токсичностью (ДЛТ) для оксалиплатина подразумевалась преждевременная отмена препарата в связи с развитием тяжелых НЯ.

Этическая экспертиза

Исследование проводилось в соответствии с этическим кодексом Всемирной медицинской ассоциации (Хельсинкская декларация) и было одобрено локальным комитетом по этике РМАНПО №9 от 07.07.2020 г.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: предварительный объем выборки в рамках проспективного обсервационного исследования не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных: статистическая обработка результатов выполнена при помощи стандартного пакета прикладных программ Stat Soft Statistica 10.0 (США). Для оценки нормальности распределения количественных данных использованы графические (частотная гистограмма) и расчетные методы Колмогорова – Смирнова, Шапиро – Уилка. Учитывая, что распределение количественных данных явилось нормальным, для оценки различий был применен t-критерий Стьюдента для независимых выборок. Качественные значения отражены в виде абсолютных величин (n) и процентных долей (%). Распределение частот генотипов всех исследованных полиморфных маркеров было проверено на соответствие уравнению Харди – Вайнберга. Для выявления различий частот значений качественных показателей между группами и оценки их статистической значимости использован критерий $\chi 2$, при малом количестве наблюдений рассчитан точный критерий Фишера. Для оценки взаимосвязи между изучаемыми показателями проведен расчет отношения шансов (ОШ) развития события с 95%-ным доверительным интервалом (ДИ).

С целью определения набора генотипов, в наибольшей степени связанных с вероятностью развития исходов, была выполнена процедура многофакторной логистической регрессии.

Значимость выявленных различий и взаимосвязей во всех видах анализа была принята при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследование включено 166 пациентов (67 – рак желудка, 99 – колоректальный рак), получавших лечение в отделении химиотерапии №1 ГБУЗ ГКОБ №1 ДЗМ. Основные характеристики пациентов представлены в *табл. 1*. Все пациенты ранее не получали лекарственное противоопухолевое или лучевое лечение: 5 пациентов получали ХТ по схеме XELOX, 161 пациент получал ХТ по схеме FOLFOX с 1-го курса паллиативной ХТ.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с метастатическим раком желудка и колоректальным раком (n = 166)
Table 1. Clinical characteristics of patients with metastatic gastric and colorectal cancer (n = 166)

Локализация	Рак желудка (67)	Колоректальный рак (99)
Средний возраст, лет ± станд. откл. (мин.-макс.)	66,9 ± 10,5 (34–84)	65,4 ± 9,6 (33–84)
Среднее количество курсов химиотерапии, n ± станд. откл. (мин.-макс.)	9 ± 5,7 (1–24)	9,7 ± 8,1 (1–42)
Пол, n (%)		
м	46 (68,6%)	54 (54,5%)
ж	21 (31,4%)	45 (45,5%)
Дифференцировка опухоли, n (%)		
G1-G2	21 (31,3%)	82 (82,8%)
G3-G4	39 (58,2%)	10 (10,1%)
Нет данных	7 (10,4%)	7 (7,1%)
Мутационный статус, n (%)		
Дикий тип	-	42 (42,4%)
KRAS	-	36 (36,4%)
NRAS	-	4 (4,0%)
BRAF	-	3 (3,0%)
Амплификация HER2-neu	4 (6,0%)	0
Неизвестно	20 (29,9%)	14 (14,2%)
Таргетная терапия		
Бевацизумаб	-	33 (33,3%)
Панитумумаб	-	12 (12,1%)
Цетуксимаб	-	11 (11,1%)
Трастузумаб	4 (5,8%)	-
ECOG-статус		
0	9 (13,4%)	26 (26,3%)
1	49 (73,2%)	62 (62,6%)
2	9 (13,4%)	11 (11,1%)

Основные результаты исследования

Равновесие Харди – Вайнберга соблюдалось для всех генотипов в популяции, что свидетельствует о соответствии частоты распределения аллелей и генотипов в изучаемых группах генеральной совокупности и случайности выборки.

Частота носительства исследуемых аллельных вариантов представлена ниже:

- *DPYD* rs2297595 = 12%,
- *DPYD* rs75017182 = 3%,
- *XPC* rs2228001 = 37%,
- *GSTP1* rs1695 = 33%,
- *MTHFR* rs1801133 = 26%,
- *ERCC1* rs11615 = 35%,
- *ERCC1* rs3212986 = 24%,
- *TYMS* rs11280056 = 25%.

ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РАЗВИТИЯ ТЯЖЕЛЫХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ

В процессе лечения НЯ развились у 97,7% пациентов, на долю тяжелых НЯ приходится 54,2%. В группе пациентов с раком желудка тяжелые НЯ развились в 59,4% случаев по сравнению с 47,7% в группе колоректального рака, что соотносится с данными зарубежных исследований [2, 3, 7]. Следует также отметить, что у 18,7% пациентов тяжелые НЯ развиваются уже после 1-го курса химиотерапии, у 35,2% – к 4-му курсу, у 51,6% – к 8-му курсу. Полученные данные указывают на кумулятивный характер токсичности. При проведении анализа распределения частот генотипов между группами пациентов с развитием тяжелых НЯ и без них не удалось выявить статистически значимых различий.

ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РАЗВИТИЯ ТЯЖЕЛОЙ НЕЙТРОПЕНИИ

Наиболее частым гематологическим осложнением ХТ по схеме FOLFOX/XELOX является нейтропения, которая возникает в среднем у 74% пациентов, при этом 40% составляет тяжелая нейтропения [2, 8]. В изученной группе пациентов частота нейтропении составила 61% при раке желудка и 46% при раке толстой кишки, тяжелой нейтропении – 28 и 20% соответственно.

По результатам однофакторного анализа с развитием тяжелой нейтропении ассоциировались генотипы ТС гена *DPYD* rs2297595, GG гена *GSTP1* rs1695, CT и TT гена *MTHFR* rs1801133 (*табл. 2*).

РЕДУКЦИЯ ДОЗИРОВОК

В процессе лечения у 28,4% пациентов возникла необходимость в увеличении интервалов между курсами, а у 64,4% проводилась редукция дозировок препаратов. Не удалось выявить статистически значимых различий при проведении анализа распределения частот генотипов между группой пациентов с редукцией доз цитостатиков в связи с развитием токсичности и группой пациентов, получивших стандартные дозировки.

ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ДОЗОЛИМИТИРУЮЩЕЙ ТОКСИЧНОСТИ ДЛЯ ОКСАЛИПЛАТИНА

Согласно российским клиническим рекомендациям по лечению рака желудка в первой линии проводится девять курсов ХТ по схеме FOLFOX. Для колоректального рака рекомендовано проведение не менее восьми курсов. При этом наиболее частым осложнением оксалиплатин-содержащих схем ХТ является развитие периферической полинейропатии. В нашем исследовании отмена оксалиплатина в связи с развитием стойкой полинейропатии 2–3-й степени кодировалась как ДЛТ и была отмечена у 28,9% пациентов. При проведении однофакторного анализа установлено, что генотипы AA и AG гена *GSTP1* rs1695 ассоциировались с повышением вероятности развития ДЛТ в 7,3 раза (ОШ) (95% ДИ 1,186–56,681, p = 0,04).

Дополнительные результаты исследования

С целью определения набора генотипов, в наибольшей степени связанных с вероятностью развития НЯ, выполнена процедура многофакторной логистической регрессии. В ходе анализа среди изучаемых генотипов не было выявлено положительных и отрицательных предикторов для развития тяжелых НЯ, ДЛТ или редукции дозировок. При проведении анализа для исхода тяжелой нейтропении в структуре многофакторной модели при пошаговом включении и исключении остался единственный положительный предиктор – генотип TT rs2297595 гена *DPYD* (B ± SE = -1,103 ± 0,503; DI [-2,090; -0,116]; p = 0,028).

Нежелательные явления

Среди других тяжелых НЯ отмечено развитие анемии – 1,8% случаев, тромбоцитопении – 3%, печеночной токсичности – 0,6%, тошноты и рвоты – 3%, мукозита – 3%, астении – 6%. Статистический анализ исходов не проводился в связи с малым количеством случаев.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Результаты проведенного нами исследования установили частоту носительства аллельных вариантов генов, ассоциированных с метаболизмом 5-ФУ и оксалиплатина и развитием НЯ при проведении ХТ по схеме FOLFOX/XELOX, в российской популяции пациентов. По результатам однофакторного анализа выявлена статистически значимая ассоциация аллельного варианта гена *DPYD* rs2297595 с повышением вероятности развития тяжелой нейтропении, а также аллельного варианта *GSTP1* rs1695 с повышением риска развития тяжелой нейтропении и ДЛТ.

Обсуждение основного результата исследования

Полученные в исследовании данные свидетельствуют о том, что почти каждый пятый пациент испытывает тяжелые НЯ уже после 1-го курса ХТ. На сегодняшний день отсутствуют рекомендованные к применению предиктивные модели токсичности ХТ. Несмотря на отдельные успехи в области фармакогенетики цитостатических препаратов, существует вариабельность ответа на лекарственное противоопухолевое лечение, в т. ч. за счет кумулятивного влияния различных генов на метаболизм химиопрепаратов.

В метаболизме фторпиримидинов ключевую роль играет фермент дигидропиримидиндегидрогеназа (*DPYD*). Локус *DPYD* содержит множество однонуклеотидных вариантов, однако только небольшое количество из них подтвердило, что они снижают активность фермента и повышают риск токсичности, связанной с фторпиримидинами [6]. У пациентов с дефицитом фермента снижен клиренс фторпиримидинов и, следовательно, повышен риск развития токсичности [9, 10]. Частота носительства аллельного варианта rs2297595 достигает 15–17% у европеоидов, 8–10% у афроамериканцев,

Таблица 2. Ассоциация генотипов с развитием тяжелой нейтропении
Table 2. Association between genotypes and severe neutropenia development

Ген	Генотипы	Нейтропения 1–2-й степени	Нейтропения 3–5-й степени	χ^2	p	OR	
						знач.	95% CI
DPYD rs2297595	*T/T*	0,819	0,400	6,329	0,012	0,331	0,137–0,802
	T/C	0,181	0,600			3,018	1,247–7,300
	C/C	0	0	-	-	-	-
DPYD rs75017182	G/G	0,941	0,944	-	1*	1,072	0,213–5,405
	G/C	0,059	0,056			0,933	0,185–4,703
	C/C	0	0	-	-	-	-
XPC rs2228001	*A/A*	0,392	0,389	0,001	0,976	0,988	0,460–2,121
	A/C	0,466	0,500	0,123	0,725	1,143	0,542–2,408
	C/C	0,142	0,111	-	0,785*	0,757	0,238–2,414
GSTP1 rs1695	*A/A*	0,417	0,500	0,782	0,377	1,4	0,663–2,956
	A/G	0,508	0,306	4,582	0,032	0,426	0,192–0,942
	G/G	0,075	0,194	4,292	0,038	2,977	1,022–8,867
MTHFR rs1801133	*C/C*	0,600	0,417	3,773	0,052	0,476	0,223–1,015
	C/T	0,342	0,444	1,262	0,261	1,541	0,722–3,289
	T/T	0,058	0,139	2,531	0,112	2,604	0,773–8,771
ERCC1 rs11615	*A/A*	0,360	0,378	0,042	0,838	1,082	0,507–2,310
	A/G	0,512	0,541	0,093	0,760	1,121	0,537–2,340
	G/G	0,128	0,081	-	0,568*	0,601	0,165–2,188
ERCC1 rs3212986	*G/G*	0,575	0,583	0,008	0,929	1,035	0,486–2,202
	G/T	0,383	0,361	0,058	0,809	0,909	0,420–1,970
	T/T	0,042	0,056	-	0,662*	1,353	0,251–7,287
TYMS rs11280056	*ndel/ndel*	0,592	0,444	2,433	0,119	0,552	0,260–1,171
	ndel/del	0,350	0,472	1,759	0,185	1,662	0,782–3,533
	del/del	0,058	0,083	-	0,698*	1,468	0,359–5,993

* p-value соответствует точному критерию Фишера.

1–3% у азиатов; частота носительства rs75017182 – 1–5% в мировой популяции[1].

На сегодняшний день проведено несколько клинических исследований по дозированию фторпиримидинов на основе фармакогенетического тестирования. Так, в исследовании 2022 г. N. Božina у носителей аллельного варианта rs2297595 отмечено повышение вероятности развития НЯ класса ⩾ 3, в основном диареи и нейтропении (ОШ = 5,20, 95% ДИ 1,88–14,3) [11]. Схожие результаты продемонстрированы в исследовании 2022 г. S. Medwid, где у носителей аллельного варианта rs2297595 в течение всего периода химиотерапии отмечалось значительное повышение риска тяжелой токсичности класса ⩾ 3 (ОШ = 1,38, 95% ДИ 1,01–1,88, p = 0,0405) после поправки на возраст, пол и препарат для лечения (капецитабин или 5-фторурацил) [12]. По результатам метаанализа, который был проведен в 2022 г. S. Glewis, было отобрано 17 исследований с общим количеством пациентов 11 515 [13]. Изначальное снижение дозировок фторпиримидинов у пациентов с мутацией в гене *DPYD* привело к снижению частоты общей токсичности 3–4-й степени (ОР 0,32 [95% ДИ 0,27–0,39], p < 0,00001) и диареи 3–4-го класса (ОР 0,38 [95% ДИ 0,24–0,61], p < 0,0001) по сравнению со стандартным режимом дозирования. В когортах фармакогенетического тестирования не было статистических различий в показателях общего ответа (полный/частичный) (ОР 1,31 [95% ДИ 0,93–1,85], p = 0,12). Аналогичные результаты были получены в отношении стабилизации заболевания (ОР 1,27 [95% ДИ 0,66–2,44], p = 0,47).

В российских клинических рекомендациях 2022 г. «Злокачественное новообразование ободочной кишки»

[1] Информация из базы генетических данных: DPYD. Режим доступа: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs2297595.

указано: «…если планируется проведение химиотерапии с включением аналогов пиримидинов, следует рассмотреть возможность проведения исследования на наличие полиморфизмов гена *DPYD*, ассоциированных с токсичностью данного класса препаратов, однако редкость гомозиготных вариантов данных полиморфизмов не позволяет назначать данный анализ в рутинной практике всем пациентам» [14]. Результаты нашего исследования, установившие ассоциацию аллельного варианта *DPYD* rs2297595 с развитием тяжелой нейтропении, свидетельствуют в пользу необходимости проведения фармакогенетического тестирования перед началом ХТ.

Одной из наиболее важных молекулярных мишеней 5-ФУ является тимидилатсинтаза (TYMS), которая катализирует превращение 20-дезоксиуридин-50-монофосфата (dUMP) в 20-дезокситимидин-50-монофосфат (dTMP), необходимый предшественник для репликации ДНК [15]. Ген *TYMS* содержит переменное число тандемных повторов, хотя описаны аллели, содержащие 2, 3, 4, 5 и 9 копий повторяющейся последовательности. Количество тандемных повторов влияет на уровень активности фермента, что опосредовано через влияние повторов на эффективность трансляции (например, мРНК *TYMS* с последовательностью 3R имеет большую эффективность трансляции, чем с последовательностью 2R) [16]. Частота носительства аллельного варианта rs11280056 достигает 32% у европеоидов, 59% у афроамериканцев, 69% у азиатов[2]. Исследование, проведенное M. Schwab в 2008 г., выявило повышение риска НЯ в 1,6 раза (95% ДИ [1,08; 2,22]; p = 0,02) у пациентов с генотипом *TYMS* del/del [17]. Статистически значимых ассоциаций в нашем исследовании получено не было.

Наиболее важный механизм действия 5-ФУ включает образование комплекса 5-фтор-2-дезоксиуридин-5-монофосфата (5FdUMP), тимидилатсинтазы (TYMS) и 5,10-метилентетрагидрофолата (5,10-метилен-THF), что подавляет активность TYMS и далее ингибирует синтез ДНК. Метилентетрагидрофолат-редуктаза (MTHFR) катализирует превращение 5,10-метилен-THF в 5-метилтетрагидрофолат (5-метил-THF). Полиморфизм *MTHFR* rs1801133, который способствует снижению активности фермента, приводит к накоплению 5,10-метилен-THF и, как следствие, повышает стабильность троичного комплекса, способствуя развитию противоопухолевых эффектов [18]. Частота носительства аллельного варианта rs11280056 достигает 46% у европеоидов, 82% у афроамериканцев, 27% у азиатов[3]. В исследовании 2020 г. A. Ramos-Esquivel et al. выявили повышенный шанс развития анемии (ОШ = 1,69, 95% ДИ = 1,13–2,53, p = 0,005), нейтропении (ОШ = 2,27, 95% ДИ = 1,47–3,42, p < 0,001), тромбоцитопении (ОШ = 1.,91, 95% ДИ = 1,30–2,70, p < 0,001), полинейропатии (ОШ = 1,77, 95% ДИ = 1,16–2,70, p = 0,02), диареи (ОШ = 1,69, 95% ДИ = 1,13–2,53, p = 0,005) у носителей аллельного варианта *MTHFR* rs1801133, получающих ХТ по поводу метастатического колоректального рака [19]. Схожие результаты в отношении тяжелой нейтропении, полученные в нашем исследовании, не достигли статистической значимости ввиду недостаточного объема выборки.

В репарации повреждений ДНК, вызванных платиной, принимает участие белок Xeroderma pigmentosum, группа комплементации C (XPC). Большая часть работ, посвященная данному ферменту, проводилась на препарате цисплатин, данные по оксалиплатину остаются единичными, данные о влиянии на частоту развития НЯ в популяции пациентов с метастатическим раком желудка и колоректальным раком отсутствуют [20]. Частота носительства аллельного варианта *XPC* rs2228001 достигает 58% у европеоидов, 71% у афроамериканцев, 61% у азиатов[4].

Изофермент глутатион S-трансфераза (GSTP1) участвует в детоксикации препаратов платины, активно экспрессируется в клетках колоректального рака и, возможно, влияет на устойчивость к химиотерапии на основе платины [21]. Частота носительства аллельного варианта rs1695 достигает 32% у европеоидов, 45% у афроамериканцев, 19% у азиатов[5]. Данные о связи аллельного варианта *GSTP1* rs1695 с частотой развития НЯ на сегодняшний день отсутствуют. Результаты нашего исследования о связи генотипов AA и AG гена *GSTP1* rs1695 с повышением риска развития ДЛТ не достигли статистической значимости.

Кросс-комплементирующие ферменты эксцизионной репарации (ERCC1) играют важную роль в восстановлении пространственной структуры ДНК и удалении межцепочечных сшивок, которые образуются под действием препаратов платины, в т. ч. оксалиплатина. Частота носительства аллельных вариантов *ERCC1* rs10759637 и rs2233914 достигает 37% у европеоидов, 85% у афроамериканцев, 75% у азиатов[6]. Исследование, проведенное E. Puerta-García и et al. в 2020 г., выявило повышение риска неврологической токсичности (ОШ = 3,98; p = 0,01) и астении (ОШ = 2,91; p = 0,08) у пациентов с генотипом GG *ERCC1* rs11615, получающих ХТ по поводу метастатического колоректального рака [22]. Ряд данных свидетельствует об ассоциации аллельных вариантов гена *ERCC1* с общей выживаемостью пациентов, получающих химиотерапию по схеме FOLFOX [23–25]. Статистически значимых ассоциаций в ходе нашей работы выявлено не было.

Ограничения исследования

Ограничением данного исследования является недостаточный для анализа роли редко встречающихся аллельных вариантов объем выборки, вследствие чего некоторые клинически значимые связи между факторами не удалось выявить и подтвердить статистическими методами. Учитывая возможный вклад негенетических факторов: пол, возраст пациента, наличие сопутствующей патологии, ECOG-статус – в развитие токсичности, необходимо проведение многофакторного анализа для разработки прогностической модели.

[2] Информация из базы генетических данных: TYMS. Режим доступа: https://www.pharmgkb.org/variant/PA166180936.
[3] Информация из базы генетических данных: MTHFR. Режим доступа: snpedia.com/Rs1801133.
[4] Информация из базы генетических данных: XPC. Режим доступа: ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs2228001.
[5] Информация из базы генетических данных: GSTP1. Режим доступа: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1695.
[6] Информация из базы генетических данных: ERCC. Режим доступа: ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs11615.

ВЫВОДЫ

В ходе данной работы был изучен ряд возможных фармакогенетических маркеров токсичности ХТ по схеме FOLFOX/XELOX у пациентов с метастатическим раком желудка и колоректальным раком. Полученные данные подтверждают значимость биомаркера *DPYD* rs2297595 и его вклад в развитие нейтропении, что было подтверждено результатами многофакторного анализа. В ходе однофакторного анализа обнаружены статистически значимые ассоциации аллельных вариантов *GSTP1* rs1695, *MTHFR* rs1801133 и *ERCC1* rs10759637. Данные маркеры являются перспективными и нуждаются в изучении в более крупных фармакогенетических исследованиях.

Поступила / Received 03.05.2023
Поступила после рецензирования / Revised 05.07.2023
Принята в печать / Accepted 15.08.2023

Список литературы / References

1. Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ (ред.). *Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2019. 236 с. Режим доступа: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/sostoyanie_2018.pdf?ysclid=lnis28yzzl945263948.
2. Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignar D et al. FOLFIRI Followed by FOLFOX6 or the Reverse Sequence in Advanced Colorectal Cancer: A Randomized GERCOR Study. *J Clin Oncol*. 2004;22(2):229–237. https://doi.org/10.1200/JCO.2004.05.113.
3. De Vita F, Orditura M, Matano E, Bianco R, Carlomagno C, Infusino S et al. A phase II study of biweekly oxaliplatin plus infusional 5-fluorouracil and folinic acid (FOLFOX-4) as first-line treatment of advanced gastric cancer patients. *Br J Cancer*. 2005;92(9):1644–1649. https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602573.
4. Onakpoya IJ, Heneghan CJ, Aronson JK. Worldwide withdrawal of medicinal products because of adverse drug reactions: a systematic review and analysis. *Crit Rev Toxicol*. 2016;46(6):477–489. https://doi.org/10.3109/10408444.2016.1149452.
5. Shahnam A, Ridha Z, Wiese MD, Kichenadasse G, Sorich MJ. Pharmacogenetic and ethnicity influence on oxaliplatin therapy for colorectal cancer: a meta-analysis. *Pharmacogenomics*. 2016;17(15):1725–1732. https://doi.org/10.2217/pgs-2016-0102.
6. Meulendijks D, Henricks LM, Sonke GS, Deenen MJ, Froehlich TK, Amstutz U et al. Clinical relevance of DPYD variants c.1679T>G, c.1236G>A/HapB3, and c.1601G>A as predictors of severe fluoropyrimidine-associated toxicity: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2015;16(16):1639–1650. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00286-7.
7. Wigle TJ, Medwid S, Ross C, Schwarz UI, Kim RB. DPYD Exon 4 Deletion Associated with Fluoropyrimidine Toxicity and Importance of Copy Number Variation. *Curr Oncol*. 2023;30(1):663–672. https://doi.org/10.3390/curroncol30010051.
8. Khalil KA, Musallam HS, Hassan MA, Mahmoud IA. Triplet (FOLFOXIRI) Versus Doublet (FOLFOX or FOLFIRI) Regimen as First Line Treatment in Metastatic Colorectal Carcinoma, a Prospective Phase II, Randomized Controlled Trial. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2022;23(10):3421–3429. https://doi.org/10.31557/APJCP.2022.23.10.3421.
9. Morel A, Boisdron-Celle M, Fey L, Soulie P, Craipeau MC, Traore S, Gamelin E. Clinical relevance of different dihydropyrimidine dehydrogenase gene single nucleotide polymorphisms on 5-fluorouracil tolerance. *Mol Cancer Ther*. 2006;5(11):2895–904. https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-06-0327.
10. Sissung TM, Cordes L, Peer CJ, Gandhy S, Redman J, Strauss J, Figg WD. Case report: severe toxicity in an African-American patient receiving FOLFOX carrying uncommon allelic variants in DPYD. *Pharmacogenomics*. 2021;22(2):81–85. https://doi.org/10.2217/pgs-2020-0120.
11. Božina N, Bilić I, Ganoci L, Šimičević L, Pleština S, Lešnjaković L, Trkulja V. DPYD polymorphisms c.496A>G, c.2194G>A and c.85T>C and risk of severe adverse drug reactions in patients treated with fluoropyrimidine-based protocols. *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88(5):2190–2202. https://doi.org/10.1111/bcp.15144.
12. Medwid S, Wigle TJ, Kim RB. Fluoropyrimidine-associated toxicity and DPYD variants c.85T>C, c.496A>G, and c.1236G>A: impact of haplotype. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2023;91(1):97–102. https://doi.org/10.1007/s00280-022-04491-7.
13. Glewis S, Alexander M, Khabib MNH, Brennan A, Lazarakis S, Martin J et al. A systematic review and meta-analysis of toxicity and treatment outcomes with pharmacogenetic-guided dosing compared to standard of care BSA-based fluoropyrimidine dosing. *Br J Cancer*. 2022;127(1):126–136. https://doi.org/10.1038/s41416-022-01779-6.
14. Федянин МЮ, Мамедли ЗЗ, Гордеев СС, Ачкасов СИ, Болотина ЛВ, Гладков ОА и др. *Злокачественное новообразование ободочной кишки: клинические рекомендации*. 2022. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/396_3.
15. Van Triest B, Peters GJ. Thymidylate synthase: a target for combination therapy and determinant of chemotherapeutic response in colorectal cancer. *Oncology*. 1999;57(3):179–194. https://doi.org/10.1159/000012030.
16. Kawakami K, Omura K, Kanehira E, Watanabe Y. Polymorphic tandem repeats in the thymidylate synthase gene is associated with its protein expression in human gastrointestinal cancers. *Anticancer Res*. 1999;19(4B):3249–3252. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10652619.
17. Schwab M, Zanger UM, Marx C, Schaeffeler E, Klein K, Dippon J et al. Role of Genetic and Nongenetic Factors for Fluorouracil Treatment-Related Severe Toxicity: A Prospective Clinical Trial by the German 5-FU Toxicity Study Group. *J Clin Oncol*. 2008;26(13):2131–2138. https://doi.org/10.1200/JCO.2006.10.4182.
18. Sohn KJ, Croxford R, Yates Z, Lucock M, Kim YI. Effect of the Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T Polymorphism on Chemosensitivity of Colon and Breast Cancer Cells to 5-Fluorouracil and Methotrexate. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(2):134–144. https://doi.org/10.1093/jnci/djh015.
19. Ramos-Esquivel A, Chinchilla R, Valle M. Association of C677T and A1298C MTHFR Polymorphisms and Fluoropyrimidine-induced Toxicity in Mestizo Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *Anticancer Res*. 2020;40(8):4263–4270. https://doi.org/10.21873/anticanres.14428.
20. Xie C, Zhao J, Hua W, Tan P, Chen Y, Rui J et al. Effect of XPC polymorphisms on the response to platinum-based chemotherapy: a meta-analysis. *Onco Targets Ther*. 2019;12:3839–3848. https://doi.org/10.2147/OTT.S202617.
21. Ban N, Takahashi Y, Takayama T, Kura T, Katahira T, Sakamaki S et al. Transfection of glutathione S-transferase (GST)-pi antisense complementary DNA increases the sensitivity of a colon cancer cell line to adriamycin, cisplatin, melphalan, and etoposide. *Cancer Res*. 1996;56(15):3577–3582. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8758929.
22. Puerta-García E, Urbano-Pérez D, Carrasco-Campos MI, Pérez-Ramírez C, Segura-Pérez A, Calleja-Hernández et al. Effect of DPYD, MTHFR, ABCB1, XRCC1, ERCC1 and GSTP1 on chemotherapy related toxicity in colorectal carcinoma. *Surg Oncol*. 2020;35:388–398. https://doi.org/10.1016/j.suronc.2020.09.016.
23. Huang MY, Huang ML, Chen MJ, Lu CY, Chen CF, Tsai PC et al. Multiple genetic polymorphisms in the prediction of clinical outcome of metastatic colorectal cancer patients treated with first-line FOLFOX-4 chemotherapy. *Pharmacogenet Genomics*. 2011;21(1):18–25. https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e3283415124.
24. Keam B, Im SA, Han SW, Ham HS, Kim MA, Oh DY et al. Modified FOLFOX-6 chemotherapy in advanced gastric cancer: Results of phase II study and comprehensive analysis of polymorphisms as a predictive and prognostic marker. *BMC Cancer*. 2008;8:148. https://doi.org/10.1186/1471-2407-8-148.
25. Badary DM, Elkabsh MM, Mady HH, Gabr A, Kroosh SS. Prognostic and Predictive Role of Excision Repair Cross-complementation Group 1 and Thymidylate Synthase in Colorectal Carcinoma Patients Received FOLFOX Chemotherapy: An Immunohistochemical Study. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2020;28(10):741–747. https://doi.org/10.1097/PAI.0000000000000841.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Д.С. Федоринов, В.К. Лядов, И.В. Поддубная, Д.А. Сычев**
Концепция и дизайн исследования – **Д.С. Федоринов, В.К. Лядов, В.М. Михайлович, И.В. Поддубная, Д.А. Сычев**
Написание текста – **Д.С. Федоринов, В.К. Лядов**
Сбор и обработка материала – **Д.С. Федоринов, Ш.П. Абдуллаев, А.А. Качанова, Р.Н. Гейдаров, И.А. Шашков, С.А. Суржиков, М.А. Лядова**
Обзор литературы – **Д.С. Федоринов, В.К. Лядов**

Перевод на английский язык – **Д.С. Федоринов, В.К. Лядов**
Анализ материала – **Д.С. Федоринов, В.К. Лядов, М.А. Лядова, И.В. Сычев**
Статистическая обработка – **Д.С. Федоринов, И.В. Сычев**
Редактирование – **Д.С. Федоринов, В.К. Лядов, В.М. Михайлович, М.А. Лядова**
Утверждение окончательного варианта статьи – **Д.С. Федоринов, В.К. Лядов, В.М. Михайлович, В.Н. Галкин, И.В. Поддубная, Д.А. Сычев**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Denis S. Fedorinov, Vladimir K. Lyadov, Irina V. Poddubnaya, Dmitry A. Sychev**
Study concept and design – **Denis S. Fedorinov, Vladimir K. Lyadov, Vladimir M. Mikhailovich, Irina V. Poddubnaya, Dmitry A. Sychev**
Text development – **Denis S. Fedorinov, Vladimir K. Lyadov**
Collection and processing of material – **Denis S. Fedorinov, Sherzod P. Abdullayev, Anastasia A. Kachanova, Rustam N. Heydarov, Igor A. Shashkov, Sergey A. Surzhikov, Marina A. Lyadova**
Literature review – **Denis S. Fedorinov, Vladimir K. Lyadov**
Translation into English – **Denis S. Fedorinov, Vladimir K. Lyadov**
Material analysis – **Denis S. Fedorinov, Vladimir K. Lyadov, Marina A. Lyadova, Ivan V. Sychev**
Statistical processing – **Denis S. Fedorinov, Ivan V. Sychev**
Editing – **Denis S. Fedorinov, Vladimir K. Lyadov, Vladimir M. Mikhailovich, Marina A. Lyadova**
Approval of the final version of the article – **Denis S. Fedorinov, Vladimir K. Lyadov, Vladimir M. Mikhailovich, Vsevolod N. Galkin, Irina V. Poddubnaya, Dmitry A. Sychev**

Информация об авторах:

Федоринов Денис Сергеевич, старший лаборант кафедры онкологии и паллиативной медицины имени академика А.И. Савицкого, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; врач-онколог отделения химиотерапии №1, Городская клиническая онкологическая больница №1 Департамента здравоохранения г. Москвы; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18а; https://orcid.org/0000-0001-5516-7367; SPIN-код: 1079-8460; deni_fe@mail.ru

Лядов Владимир Константинович, д.м.н., профессор, профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины имени академика А.И. Савицкого, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; заведующий 4-м онкологическим отделением, Городская клиническая онкологическая больница №1 Департамента здравоохранения г. Москвы; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18а; заведующий кафедрой онкологии, Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 654005, Россия, Кемеровская область, Новокузнецк, проспект Строителей, д. 5; https://orcid.org/0000-0002-7281-3591; SPIN-код: 5385-7889; vlyadov@gmail.com

Абдуллаев Шерзод Пардабоевич, к.м.н., заведующий отделом предиктивных и прогностических биомаркеров, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; https://orcid.org/0000-0001-9001-1499; SPIN-код: 1727-2158; sherzodx5@gmail.com

Качанова Анастасия Алексеевна, младший научный сотрудник отдела предиктивных и прогностических биомаркеров, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; https://orcid.org/0000-0003-3194-4410; SPIN-код: 1214-8156; aakachanova@yandex.ru

Гейдаров Рустам Нураддин-оглы, сотрудник лаборатории биологических микрочипов, Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта Российской академии наук; 119991, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 32; https://orcid.org/0000-0002-4971-2629; SPIN-код: 2869-4294; rustam.heydarov@gmail.com

Шашков Игорь Александрович, к.х.н., сотрудник лаборатории биологических микрочипов, Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта Российской академии наук; 119991, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 32; https://orcid.org/0000-0001-6037-730X; SPIN-код: 7293-9006; igorshashkov@bk.ru

Михайлович Владимир Михайлович, д.б.н., заместитель заведующего лабораторей биологических микрочипов, Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта Российской академии наук; 119991, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 32; https://orcid.org/0000-0003-4894-1304; SPIN-код: 3182-7990; 1351177@mail.ru

Суржиков Сергей Алексеевич, сотрудник лаборатории биологических микрочипов, Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта Российской академии наук; 119991, Россия, Москва, ул. Вавилова, д. 32; https://orcid.org/0000-0002-6043-1182; SPIN-код: 5012-0760; ssergey77@mail.ru

Лядова Марина Александровна, к.м.н., ассистент кафедры онкологии, Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 654005, Россия, Кемеровская область, Новокузнецк, проспект Строителей, д. 5; заведующая отделением химиотерапии №1, Городская клиническая онкологическая больница №1 Департамента здравоохранения г. Москвы; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18а; SPIN-код: 8220-2854; dr.lyadova@gmail.com

Сычев Иван Витальевич, аспирант кафедры факультетской терапии с курсами физиотерапии, лечебной физкультуры, Национальный исследовательский Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева; 430005, Россия, Республика Мордовия, Саранск, ул. Большевистская, д. 68; https://orcid.org/0000-0003-0227-2651; SPIN-код: 5162-3779; sychev_iv@bk.ru

Галкин Всеволод Николаевич, д.м.н., профессор, главный врач Городской клинической онкологической больницы №1 Департамента здравоохранения г. Москвы; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18а; SPIN-код: 3148-4843; Vsgalkin@mail.ru

Поддубная Ирина Владимировна, академик РАН, д.м.н., профессор, проректор по лечебной работе и международному сотрудничеству, заведующая кафедрой онкологии и паллиативной медицины, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; https://orcid.org/0000-0002-0995-1801; SPIN-код: 1146-9889; ivprectorat@inbox.ru

Сычев Дмитрий Алексеевич, академик РАН, д.м.н., профессор, ректор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; https://orcid.org/0000-0002-4496-3680; SPIN-код: 4525-7556; dimasychev@mail.ru

Information about the authors:

Denis S. Fedorinov, Senior Assistant of the Department of Oncology and Palliative Medicine named after Acad. A. I. Savitsky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Oncologist, Chemotherapy Department No 1, City Clinical Cancer Hospital No. 1; 18a, Zagorodnoye Shosse, Moscow, 117152, Russia; https://orcid.org/0000-0001-5516-7367; deni_fe@mail.ru

Vladimir K. Lyadov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Oncology and Palliative Medicine named after Acad. A. I. Savitsky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Head of Oncology Department No 4, City Clinical Cancer Hospital No. 1; 18a, Zagorodnoye Shosse, Moscow, 117152, Russia; Head of Oncology Department, Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medical Education – branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 5, Stroitelei Ave., Novokuznetsk, Kemerovo Region, 654005, Russia; https://orcid.org/0000-0002-7281-3591; vlyadov@gmail.com

Sherzod P. Abdullayev, Cand. Sci. (Med.), Head of Department of Predictive and Prognostic Biomarkers, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; https://orcid.org/0000-0001-9001-1499; sherzodx5@gmail.com

Anastasia A. Kachanova, Junior Research Associate of Department of Predictive and Prognostic Biomarkers, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; https://orcid.org/0000-0003-3194-4410; aakachanova@yandex.ru

Rustam N. Heydarov, Research Associate of Laboratory for Biological Microchips, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences; 32, Vavilov St., Moscow, 119991, Russia; https://orcid.org/0000-0002-4971-2629; rustam.heydarov@gmail.com

Igor A. Shashkov, Cand. Sci. (Chem.), Research Associate of Laboratory for Biological Microchips, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences; 32, Vavilov St., Moscow, 119991, Russia; https://orcid.org/0000-0001-6037-730X; igorshashkov@bk.ru

Vladimir M. Mikhailovich, Dr. Sci. (Biol.), Deputy Head of Laboratory for Biological Microchips, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences; 32, Vavilov St., Moscow, 119991, Russia; https://orcid.org/0000-0003-4894-1304; 1351177@mail.ru

Sergey A. Surzhikov, Research Associate of Laboratory for Biological Microchips, Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences; 32, Vavilov St., Moscow, 119991, Russia; https://orcid.org/0000-0002-6043-1182; ssergey77@mail.ru

Marina A. Lyadova, Cand. Sci. (Med.), Assistant at the Department of Oncology, Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medical Education – branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 5, Stroitelei Ave., Novokuznetsk, Kemerovo Region, 654005, Russia; Head of Department of Chemotherapy No. 1, City Clinical Cancer Hospital No. 1; 18a, Zagorodnoye Shosse, Moscow, 117152, Russia; dr.lyadova@gmail.com

Ivan V. Sychev, Postgraduate of the Intermediate Level Therapy Department with Physiotherapy, Therapeutic Exercise Courses, National Research Ogarev Mordovia State University; 68, Bolshevistskaya St., Saransk, 430005, Republic of Mordovia, Russia; https://orcid.org/0000-0003-0227-2651; sychev_iv@bk.ru

Vsevolod N. Galkin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Medical Officer, City Clinical Cancer Hospital No. 1; 18a, Zagorodnoye Shosse, Moscow, 117152, Russia; Vsgalkin@mail.ru

Irina V. Poddubnaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Acad. RAS, Pro-Rector for Clinical Care and International Collaboration, Head of Department of Oncology and Palliative Medicine, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; https://orcid.org/0000-0002-0995-1801; ivprectorat@inbox.ru

Dmitry A. Sychev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Acad. RAS, Rector, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; https://orcid.org/0000-0002-4496-3680; dimasychev@mail.ru