

На правах рукописи

КОТОВА ЕКАТЕРИНА СЕРГЕЕВНА

**ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ *TPMT*, *NUDT15* И ОСОБЕННОСТИ
МЕТАБОЛИЗМА 6-МЕРКАПТОПУРИНА У ВЗРОСЛЫХ
БОЛЬНЫХ Rh-НЕГАТИВНЫМИ ОСТРЫМИ
ЛИМФОБЛАСТНЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ/ЛИМФОМАМИ**

3.1.28 – Гематология и переливание крови

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении
«Национальный медицинский исследовательский центр гематологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

Доктор биологических наук
Кандидат медицинских наук

Судариков Андрей Борисович
Алешина Ольга Александровна

Официальные оппоненты:

Семочкин Сергей Вячеславович – главный научный сотрудник отделения высокодозной химиотерапии с блоком трансплантации костного мозга Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Цаур Григорий Анатольевич – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией молекулярной биологии, иммунофенотипирования и патоморфологии Государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области «Областная детская клиническая больница», ведущий научный сотрудник лаборатории клеточной терапии онкогематологических заболеваний Государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области «Институт медицинских клеточных технологий»

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «__» _____ 2023 года в 13:00 на диссертационном совете при федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 125167, г. Москва, Новый Зыковский проезд, 4

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте www.blood.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2023 года

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук

Сысоева Елена Павловна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Лечение взрослых больных Ph-негативными острыми лимфобластными лейкозами/лимфомами (ОЛЛ/ЛБЛ) основано на двух принципиально разных подходах: интенсивный, с применением высоких доз цитостатиков (GMALL 07/2003 («классический»), GRALL 2003/2005, ОЛЛ-МВ-2015, ALL ICE-BFM («педиатрический»), Hyper-CVAD («импульсный»)) и неинтенсивный, но с непрерывным приемом невысоких доз цитостатиков (ОЛЛ-2009, ОЛЛ-2016). Долгосрочные результаты терапии на неинтенсивных программах Российской исследовательской группы демонстрируют сопоставимые показатели общей выживаемости (ОВ) и безрецидивной выживаемости (БРВ) на ОЛЛ-2009 (72,6% и 70,2% в течение 5 лет) и на ОЛЛ-2016 (70,7% и 80% в течение 2 лет) с высокодозными режимами GMALL 07/2003 (57% и 50% в течение 5 лет), GRALL-2003 (60% и 55% в течение 3,5 лет) соответственно [Паровичникова Е.Н. и др. 2017; Gavrilina O. A. et al. 2019; Huguet F. et al. 2009].

Актуальной проблемой как при интенсивных, так и при неинтенсивных подходах остается необходимость снижения потерь, в том числе не связанных с основным заболеванием, то есть снижение показателей ранней летальности (смерть в индукции до достижения полной ремиссии (ПР)) и летальности у больных после достижения ПР. Протоколы ОЛЛ-2009 (n = 330) и ОЛЛ-2016 (n = 261) демонстрируют сопоставимые результаты по этим показателям: летальность до достижения ПР составила 7,5% (n = 25) на ОЛЛ-2009 против 7,9% (n = 21) на ОЛЛ-2016; летальность после достижения ПР составила 7% (n = 25) против 6% (n = 15) соответственно (p > 0,05) [Gavrilina O.A. et al. 2019]. При интенсивных подходах (GRALL-2003 (n = 225)) ранняя летальность составила 6% (n = 14), смерть в ПР – 4,76% (10 из 210) [Huguet F. et al. 2009].

Вне зависимости от принципа химиотерапевтического воздействия, одной из причин этих неблагоприятных событий являются осложнения (тромботические, геморрагические, инфекционные, неврологические, кардиологические и другие), которые могут развиваться на фоне проводимого лечения. Частота их развития может зависеть от: скорости клиренса опухолевых клеток, адекватной сопроводительной терапии, нежелательных лекарственных реакций (НЛР) и генетических особенностей больного (например, полиморфизмов генов, кодирующих белки-транспортёры, рецепторы и ключевые ферменты метаболизма лекарственных препаратов).

Выполнение фармакогенетических исследований в клинической практике позволяет выделить группу больных, у которых применение лекарственных препаратов может быть неэффективным или сопряженным с высокими рисками развития НЛР. Наиболее распространенными являются исследования по выявлению полиморфизмов генов, которые возникают в результате изменений в последовательности дезоксирибонуклеиновой кислоты и встречаются в популяции более чем в 1% случаев [Buckland P.R. 2006]. В отличие от мутаций с высокой пенетрантностью, генетические полиморфизмы не вызывают заболевания, а могут быть только предрасполагающим фактором к их развитию. Роль и клиническая значимость многих полиморфизмов генов, участвующих в метаболизме препаратов, назначаемых для лечения ОЛЛ/ЛБЛ (L-аспарагиназа, метотрексат, даунорубин, винкристин) продолжают изучаться [Everett J.R. 2019].

Препарат 6-меркаптопурин (6-МП) является одним из основных препаратов, который применяется в терапии ОЛЛ/ЛБЛ. Метаболизм 6-МП представляет собой сложный многоэтапный каскад ферментативных реакций, приводящих к образованию соединений, с которыми ассоциированы как терапевтические (6-тиогуаниновые нуклеотиды (6-TGN)), так и токсические свойства (6-метилмеркаптопурин (6-MMP)) препарата. Известно, что у носителей полиморфизмов генов тиопурин-S-метилтрансферазы (*TPMT*) и Nudix гидролазы 15 (*NUDT15*) соотношение метаболитов 6-TGN и 6-MMP изменяется по сравнению с носителями «диких» типов этих генов.

Ген *TPMT* кодирует одноименный фермент, который участвует в конкурирующих путях метаболизма 6-МП. Известно, что наличие полиморфизмов гена *TPMT* ассоциировано со снижением ферментативной активности *TPMT*. При низкой активности *TPMT* увеличиваются концентрации 6-TGN, что может усиливать иммуносупрессивное действие 6-МП и одновременно увеличивать риск развития миелотоксичности. В 90% случаев выявляется «дикий» тип (WT) гена – *TPMT*1* или *TPMT*1S*, при котором активность *TPMT* нормальная или высокая [Colleoni L. et al. 2013; Carvalho A.T.P. et al. 2014; Gastal G.R. et al. 2012]. Полиморфизмы гена *TPMT* встречаются в 10% случаев [Colleoni L. et al. 2013; Efrai E. et al. 2009]. Их наличие ассоциировано со сниженной активностью *TPMT*. Распространенность гетерозиготных вариантов (промежуточная активность *TPMT*) составляет 6-10% случаев, гомозиготных (низкая

активность *TPMT*) – от 0,2% до 0,6% [Colleoni L. et al. 2013; Wang L. et al. 2006]. В настоящее время известно более 30 полиморфизмов гена *TPMT*. В 95% случаев определяются *TPMT*2*, *TPMT*3A*, *TPMT*3B*, *TPMT*3C*, что приводит к потере активности фермента *TPMT* [Wang L. et al. 2006]. Среди этнических групп частота встречаемости аллельных вариантов гена *TPMT* различается [Carvalho A.T.P. et al. 2014; Gastal G.R. et al. 2012; Adehin A. et al. 2018; Coucoutsis C. et al. 2017].

Ген *NUDT15* кодирует фермент *NUDT15*, субстратом которого являются 6-тиодезоксигуанинтрифосфат и 6-тиогуанинтрифосфат. Индивидуальные различия ферментативной активности обусловлены полиморфизмами гена *NUDT15*, который кодирует одноименный фермент. Moriyama и соавт. идентифицировали один «дикий» тип (*NUDT15*1*) и 4 аллельных варианта: *NUDT15*2*, *NUDT15*3*, *NUDT15*4*, *NUDT15*5* [Moriyama T. et al. 2016]. Среди известных 18 полиморфизмов *NUDT15* наиболее распространенным является *NUDT15*3* [Yang J.J. et al. 2015; Liang D.C. et al. 2016; Chiengthong K. et al. 2016; Tanaka Y. et al. 2015; Suzuki H. et al. 2016; Soler A.M. et al. 2018].

На основании полученных результатов исследований в 2018 году Управлением по контролю за продуктами и лекарствами (Food and Drug Administration) и Консорциумом по внедрению клинической фармакогенетики (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium) были опубликованы рекомендации о необходимости выполнения генотипирования *TPMT* и *NUDT15* до начала терапии 6-МП и алгоритмы расчета дозы препарата в зависимости от мутационного статуса этих генов [Relling M.V. et al. 2019]. Согласно рекомендациям Национальной всеобщей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network) по лечению ОЛЛ/ЛБЛ 2020 года определение полиморфизмов генов *TPMT* и *NUDT15* также является необходимым [Luzum J.A. et al. 2021].

При обобщении вышесказанного представляется важным изучение частоты встречаемости полиморфизмов генов *TPMT* и *NUDT15* у взрослых больных Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ как факторов, ассоциированных с токсичностью терапии 6-МП при неинтенсивном, но постоянном цитостатическом воздействии (лечение по протоколу ОЛЛ-2016). Актуальным является и поиск зависимостей между значениями концентраций метаболитов 6-МП (6-MMP и 6-TGN) и диагностикой гематологической и

негематологической токсичности у взрослых больных Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ при лечении по протоколу ОЛЛ-2016.

Степень разработанности темы исследования

В зарубежной и отечественной литературе подробно описана проблема важности внедрения в клиническую практику фармакогенетического тестирования. Опубликовано уже достаточно много исследований, посвященных как изучению распространенности полиморфизмов генов *TPMT* и *NUDT15* у больных, получающих 6-МП при разных нозологических формах, так и сравнению частоты развития НЛР среди носителей «дикого» типа и аллельных вариантов этих генов. В отечественной литературе представлены единичные публикации об изучении роли полиморфизмов гена *TPMT* при острых лейкозах и лимфомах у детей [Игнатова А.К. и др. 2021; Чупова Н.В. 2004]. Исследований по определению значения полиморфизмов генов *TPMT* и *NUDT15* у взрослых больных Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ не проводили.

Цель исследования

Оценить значение полиморфизмов генов *TPMT* и *NUDT15* у взрослых больных Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ при неинтенсивном, но постоянном цитостатическом воздействии (терапия по протоколу ОЛЛ-2016).

Задачи исследования

1. Определить профиль развивающейся токсичности при лечении по протоколу ОЛЛ-2016.
2. Определить частоту встречаемости полиморфизмов генов *TPMT*, *NUDT15* и сравнить клиничко-лабораторно-инструментальные характеристики у взрослых больных Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ в зависимости от мутационного статуса этих генов при лечении по протоколу ОЛЛ-2016.
3. Сравнить «полученную» дозу 6-МП и частоту редукции и отмены препарата у взрослых больных Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ в зависимости от мутационного статуса генов *TPMT*, *NUDT15* при лечении по протоколу ОЛЛ-2016.

4. Определить профиль токсичности терапии 6-МП у взрослых больных Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ в зависимости от мутационного статуса генов *TPMT*, *NUDT15* при лечении по протоколу ОЛЛ-2016.

5. Определить концентрации метаболитов 6-МП в эритроцитах у взрослых больных Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ в зависимости от мутационного статуса генов *TPMT*, *NUDT15* при лечении по протоколу ОЛЛ-2016.

6. Оценить эффективность лечения у взрослых больных Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ в зависимости от мутационного статуса генов *TPMT*, *NUDT15* при терапии по протоколу ОЛЛ-2016.

Научная новизна исследования

Впервые было выполнено сравнение профиля токсичности терапии 6-МП и концентраций 6-TGN, 6-MMP у взрослых больных Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ в зависимости от мутационного статуса генов *TPMT*, *NUDT15* при лечении по протоколу ОЛЛ-2016.

Теоретическая и практическая значимость работы

Научно-практическая ценность исследования заключается в том, что в ходе работы были подробно изучены особенности метаболизма 6-МП, внедрены в клиническую практику исследования по выявлению полиморфизмов генов *TPMT* (*2, *3A, *3B, *3C) и *NUDT15* (*3, *5) методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции в реальном времени (АС-ПЦР РВ) и определению концентраций метаболитов 6-МП (6-TGN, 6-MMP) с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Продемонстрировано, что определение концентраций метаболитов 6-МП (6-TGN, 6-MMP) может применяться как для прогнозирования развития гепатотоксичности, так и с целью контроля приверженности больного ОЛЛ/ЛБЛ к лечению.

Методология и методы исследования

По теме исследования был проанализирован большой объем научной литературы, включающий отечественные и зарубежные источники. Создана электронная база данных

для сбора информации о включенных больных. При выполнении данной работы были применены лабораторные методы исследования: АС-ПЦР РВ, секвенирование по Сэнгеру, ВЭЖХ. Анализ полученных данных был выполнен с использованием SAS 9.4.

Положения, выносимые на защиту

1. Гетерозиготные аллельные варианты генов *TPMT* (*2, *3A, *3C) и *NUDT15**3 у взрослых больных Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ не являются дополнительными факторами риска развития токсичности при лечении по протоколу ОЛЛ-2016.

2. Острый лейкоз смешанного фенотипа (ОЛСФ), Т-ОЛЛ/ЛБЛ из ранних Т-клеточных предшественников (ЕТР) и достижение клинико-гематологической ремиссии заболевания только после II фазы индукции являются достоверными факторами риска при оценке БРВ на протоколе ОЛЛ-2016.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов основана на большом объеме проанализированных публикаций, достаточном числе больных, включенных в исследование (n = 90), значимом количестве проведенных лабораторных исследований, что позволило выполнить статистическую обработку полученных данных.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 18 работ, из них 5 статей, входящих в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации. Одна статья опубликована в иностранном журнале, 12 тезисов.

Апробация

Апробация работы состоялась 5 сентября 2022 года на заседании проблемной комиссии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ) «Фундаментальные и клинические исследования в гематологии; проблемы клинической и производственной

трансфузиологии» (протокол №6). Основные положения, материалы и промежуточные результаты диссертационной работы были представлены в виде устных и стендовых докладов, тезисов на конференциях, конгрессах, симпозиумах: European Working Group for Adult Acute Lymphoblastic Leukemia (г. Хельсинки, июль 2019 г.), SOHO Annual Meeting (США, 11-14 декабря 2019 г.), 62 ASH Annual Meeting and Exposition (all-virtual event, 2020 г.), V Конгресс гематологов России (г. Москва, 2020 г.), Научно-практическая конференция «Лейкозы и лимфомы. Терапия и фундаментальные исследования» (г. Москва, 4-5 февраля 2021 г.).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 169 страницах машинописного текста, иллюстрирована 8 рисунками и 36 таблицами. Работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, собственных результатов, заключения, выводов. Библиографический указатель состоит из 287 источников: отечественных – 12 и 275 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика больных

В исследование было включено 90 взрослых больных с впервые установленным диагнозом Ph-негативный ОЛЛ/ЛБЛ, из них 54 мужчины и 36 женщин. Медиана возраста составила 31 (18-53) год. Диагноз В-ОЛЛ/ЛБЛ был подтвержден у 40 больных, Т-ОЛЛ/ЛБЛ – у 45, ОЛСФ – у 5. В анализ были включены больные, диагноз которым был установлен в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ в период с ноября 2017 по сентябрь 2021 года. Всем больным после подписания информированного согласия проводили лечение в рамках многоцентрового проспективного рандомизированного исследования «ОЛЛ-2016» (ClinicalTrials.gov № NCT03462095) в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ. Медиана наблюдения составила 22 (3-43) месяца. Основные клиничко-лабораторно-инструментальные характеристики в дебюте заболевания 90 взрослых больных Ph-негативными ОЛЛ/ЛБЛ, включенных в исследования, представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Клинико-лабораторно-инструментальные характеристики 90 взрослых больных Ph–негативными ОЛЛ/ЛБЛ в дебюте заболевания

Показатель	В-ОЛЛ/ЛБЛ (n=40)	Т-ОЛЛ/ЛБЛ (n=45)	ОЛСФ (n=5)	p
Пол (м/ж), n, %	21/19 (52,5/47,5)	29/16 (64,44/35,56)	4/1 (80/20)	0,34
Возраст, годы (медиана (диапазон))	30,5 (18–51)	32 (18–53)	25 (24–32)	0,55
Площадь поверхности тела (формула Дюбуа), м ² (медиана (диапазон))	1,71 (1,21–2,14)	1,79 (1,43–2,25)	1,79 (1,5–2)	0,26
Гемоглобин, г/л (медиана (диапазон))	93 (53–165)	116 (60–163)	99 (82–116)	0,0017
Тромбоциты, 1×10 ⁹ /л (медиана (диапазон))	61 (12–376)	85,5 (9–660)	39 (22–331)	0,43
Лейкоциты, 1×10 ⁹ /л (медиана (диапазон))	7,37 (1,09–593,48)	26,9 (2,6–833,94)	10,22 (1,84–79,52)	0,0015
ЛДГ, Е/л, (медиана (диапазон))	622 (148–5288)	1151 (213–20064,3)	702,8 (154–6838)	0,15
Бластные клетки в костном мозге, % (медиана (диапазон))	76,4 (2–95,8)	79,8 (0–96,8)	36,4 (1,2–74,8)	0,14
Нейролейкемия, n (%)	4 (10)	12 (26,67)	1 (20)	0,14
Гепатомегалия, n (%)	27 (67,5)	34 (75,56)	5 (100)	0,26
Спленомегалия, n (%)	29 (72,5)	33 (73,33)	4 (80)	0,93
Экстрамедуллярные очаги	16 (40)	40 (88,89)	4 (80)	<0,0001

Примечание – м – мужчины, ж – женщины, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, n – число больных.

Особенности расчета и модификации дозы 6-меркаптопурина у взрослых больных Rh-негативными острыми лимфобластными лейкозами/лимфомами при лечении по протоколу ОЛЛ-2016

У всех больных, включенных в исследование, была рассчитана доза 6-МП, которую они получили, с учетом токсичности и переносимости препарата – «полученная». «Должной» названа доза 6-МП, рассчитанная для каждого больного, которую он получил бы, если доза препарата не редуцировалась. «Должную» дозу 6-МП больные получали, если лейкоциты составляли более $2 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты – более $100 \times 10^9/\text{л}$. Редукция дозы 6-МП на 50% выполняли, если лейкоциты составляли $1-2 \times 10^9/\text{л}$, тромбоциты – $50-100 \times 10^9/\text{л}$. Отмена 6-МП – при количестве лейкоцитов менее $1 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов – менее $50 \times 10^9/\text{л}$. Далее был выполнен расчет процента «полученной» дозы препарата по формуле (1).

$$\text{процент «полученной» дозы 6 – МП} = \frac{\text{«полученная» доза 6-МП (мг)}}{\text{«должная» доза 6-МП (мг)}} \times 100 \quad (1)$$

При недостижении ПР на +36 день терапии (I фаза индукции) модификацию дозы 6-МП в зависимости от показателей периферической крови на II фазе индукции не выполняли, и эта группа больных не была включена в анализ «полученной» дозы 6-МП на данном этапе лечения. Если по окончании II фазы индукции не была достигнута ПР, то дальнейшую терапию больным проводили по программам лечения рефрактерных форм ОЛЛ.

Необходимо обратить внимание, что на каждом этапе лечения расчет «должной» дозы 6-МП и длительность его применения различаются: на II фазе индукции – 25 мг/м^2 (28 дней), на консолидации II – 50 мг/м^2 (14 дней), консолидации III – 25 мг/м^2 (28 дней), консолидации IV – 50 мг/м^2 (25 дней), консолидации V – 25 мг/м^2 (25 дней), при поддерживающей терапии – 50 мг/м^2 (25 дней).

Критерии и определения осложнений, которые включены в анализ токсичности при лечении по протоколу ОЛЛ-2016

Профиль гематологической и негематологической токсичности на разных этапах терапии при лечении по протоколу ОЛЛ-2016 был определен у 90 больных Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ в соответствии с общими критериями токсичности

Национального института рака (National Cancer Institutes grading system of Common Toxicity Criteria for Adverse Events), версия 5.

Методы исследования

Для выявления полиморфизмов генов *TPMT*, *NUDT15* однократно были взяты образцы периферической крови у больных Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ на любом из этапов терапии при лечении по протоколу ОЛЛ-2016. Полученные образцы хранили в биобанке Лаборатории молекулярной гематологии ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (зав. лабораторией д.б.н. А.Б. Судариков) при температуре -80°C . Всем больным это исследование было выполнено методом АС-ПЦР РВ, полученные результаты были подтверждены секвенированием по Сэнгеру ($n = 42$). Определение концентраций метаболитов 6-МП (6-TGN, 6-MMP) в эритроцитах на этапе поддерживающей терапии было выполнено 27 больным (6 – с полиморфизмами *TPMT*, *NUDT15*, и 21 – с «диким» типом этих генов) и 7 здоровым донорам методом ВЭЖХ в Испытательной лаборатории отдела экспертизы, контроля и изучения качества, эффективности, безопасности средств трансфузионной и инфузионной терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ (руководитель лаборатории д.б.н., профессор, лауреат Государственной премии РФ А.В. Карякин). Забор периферической крови больных/здоровых доноров осуществляли в пробирку с ЭДТА объемом 7,5 мл. В течение 30 мин материал доставляли в лабораторию, где проводили обработку материала и подготовку образцов для хранения в биобанке.

Аллель-специфическая полимеразная цепная реакция в режиме реального времени

Для постановки 1 реакции необходимо было приготовить реакционную смесь объемом 25 мкл. Далее, на приборе StepOnePlus™ Real-Time PCR System (Applied Biosystems, США) выполняли дальнейшее исследование (амплификация). Считывание флуоресцентного сигнала производили на стадии отжига. Анализ результатов осуществляли при помощи программного обеспечения, поставляемого совместно с прибором StepOnePlus™ Real-Time PCR System (Applied Biosystems, США).

Секвенирование по методу Сэнгера

Нуклеотидную последовательность исследуемых генов анализировали методом секвенирования по Сэнгеру на приборе ABI PRISM 3130 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, США). Полученные последовательности генов больных были сопоставлены с соответствующими референсными последовательностями. При анализе последовательности был использован программный пакет DNA Baser.

Определение концентраций метаболитов 6-МП в эритроцитах методом высокоэффективной жидкостной хроматографии

Пробоподготовка, условия анализа (оборудование, колонка) были выполнены согласно методике Nawwa и соавт. [Nawwa et. al. 2009]. Исследования проводили на жидкостном хроматографе (Waters Breeze, США). Интегрировали полученные хроматограммы, идентифицировали на них пики 6-ММР при длине волны 322 нм и 6- TGN при 342 нм, далее определяли их площади. Строили график линейной зависимости площади пиков стандартных растворов от их концентрации. Концентрации метаболитов 6-МП в контрольных и испытуемых растворах определяли по значениям площадей их пиков на хроматограммах с использованием полученных калибровочных зависимостей.

Статистическая обработка данных

Для статистической обработки использовали стандартные методы описательной статистики, частотного, регрессионного и событийного анализов. При проверке гипотез о различиях распределений категориальных признаков в группах сравнения использовался анализ таблиц сопряженности. Для оценки значимости применялся двусторонний критерий Фишера (для таблиц 2×2) и критерий χ^2 для таблиц большей размерности, в качестве меры связи – отношение шансов с соответствующим 95% доверительным интервалом. Для проверки гипотез о наличии различий в распределениях числовых показателей в группах в большинстве случаев сравнения использовались непараметрические критерии – ранговый критерий Манна-Уитни или критерий Краскела–Уоллиса. В ряде случаев после проверки гипотезы о нормальности распределения количественных показателей использовались методы дисперсионного анализа. Изучение динамики исследуемых показателей проводили с помощью методов

анализа повторных наблюдений в общей линейной модели. При анализе ОВ временной интервал отсчитывался от даты начала терапии до даты смерти (событие) или даты последнего контакта (цензурирование). При анализе БРВ временной интервал отсчитывался от даты ремиссии до даты первого неблагоприятного события (рецидив или смерть) или даты последнего контакта (цензурирование). При анализе вероятности рецидива временной интервал отсчитывался от даты ремиссии до даты рецидива (событие) или даты последнего контакта или смерти (цензурирование). В событийном анализе для оценки распределений использовался метод Каплана-Мейера, для оценки статистической значимости различий в группах использовали лог-ранговый тест. При выполнении многофакторного анализа была использована модель Кокса. Используемое программное обеспечение для обработки данных – SAS 9.4.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Профиль токсичности при терапии по протоколу ОЛЛ-2016

Гематологическая токсичность, а именно лейкоцитопения 3-4 степени превалирует над негематологической при неинтенсивном, но постоянном цитостатическом воздействии (лечение по протоколу ОЛЛ-2016) на всех этапах терапии.

Результаты исследования полиморфизмов генов *TPMT*, *NUDT15* у взрослых больных Rh-негативными острыми лимфобластными лейкозами/лимфомами

Полиморфизмы генов *TPMT*, *NUDT15* были выявлены у 16,67% (15 из 90) взрослых больных Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ: у 10 (66,67%) больных – *TPMT* и у 5 (33,33%) – *NUDT15*. Частота встречаемости аллельных вариантов среди 10 больных с *TPMT* различна: *TPMT*3A* – у 7 (70%), *TPMT*3C* – у 2 (20%), *TPMT*2* – у 1 (10%), *TPMT*3B* – 0 (0%). У всех пяти больных с *NUDT15* был выявлен *NUDT15*3*, что подтверждено при секвенировании по методу Сэнгера. Ни один больной не был носителем *NUDT15*5*. Все больные с полиморфизмами генов *TPMT*, *NUDT15* были носителями вариантных аллелей этих генов в гетерозиготном состоянии.

Клинико-лабораторно-инструментальные характеристики взрослых больных Rh-негативными лимфобластными лейкозами/лимфомами в зависимости от мутационного статуса генов *TPMT*, *NUDT15*

Статистически достоверных различий при сравнении таких параметров как пол, возраст, рост, вес, показатели гемограммы (гемоглобин, лейкоциты, процент бластных клеток, тромбоциты), биохимические показатели (лактатдегидрогеназа, креатинин, общий билирубин, щелочная фосфатаза аланинаминотрансфераза, аспарагинаминотрансфераза, гамма-глутамилтранспептидаза), процент бластных клеток в костном мозге, наличие нейрорлейкемии, гепатоспленомегалии и экстрамедуллярных образований, выявление метилентетрагидрофолатредуктазы (С677Т и/или А1298С) у групп больных в зависимости от мутационного статуса генов *TPMT*, *NUDT15* не получено ($p > 0,05$). Однако достоверно чаще у группы больных с аллельными вариантами генов *TPMT* и *NUDT15* был подтвержден иммунофенотипический вариант – ОЛСФ и не было митозов при СЦИ по сравнению с группой больных с «диким» типом этих генов. Вовлечение локуса 11q23 определяли чаще у больных с полиморфизмами гена *NUDT15* по сравнению с группой больных с аллельными вариантами гена *TPMT* и с «диким» типом *TPMT* и *NUDT15*.

Таким образом, показано, что анализируемые группы сравнения сбалансированы по большинству клинико-лабораторно-инструментальных параметров.

«Полученная» доза 6-меркаптопурина и причины ее редукции и/или отмены у взрослых больных Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ на разных этапах лечения по протоколу ОЛЛ-2016

Только на этапе консолидации IV по протоколу ОЛЛ-2016 процент «полученной» дозы 6-МП был ниже у группы больных с полиморфизмами генов *TPMT*, *NUDT15* по сравнению с группой больных с «диким» типом исследуемых генов этих генов ($p = 0,02$) (рисунок 1).

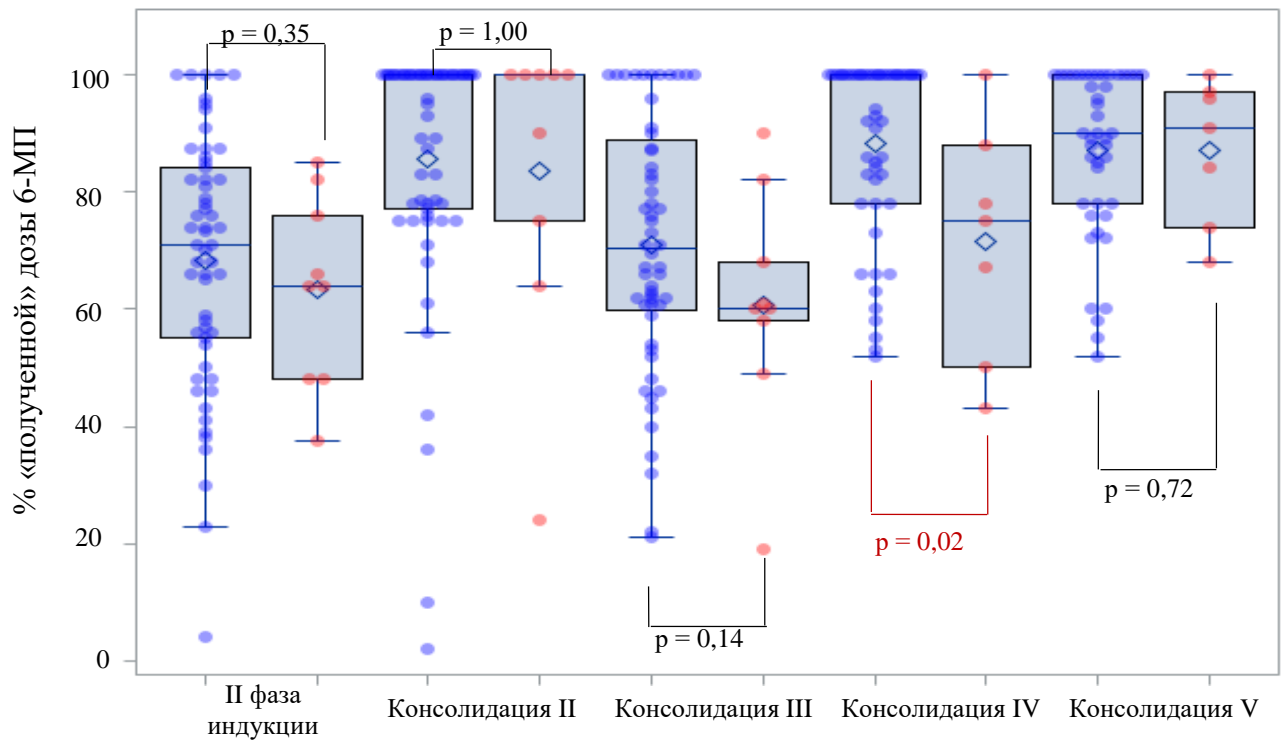


Рисунок 1 – Процент «полученной» дозы 6-МП у взрослых больных Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ в зависимости от мутационного статуса генов *TPMT*, *NUDT15* на разных этапах терапии по протоколу ОЛЛ-2016.

Примечание – синий цвет – группа больных с «диким» типом *TPMT*, *NUDT15*, красный цвет – группа больных с полиморфизмами генов *TPMT*, *NUDT15*.

При оценке индивидуальных линий динамики и регрессионной зависимости накопления дозы 6-МП от времени у взрослых больных Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ с полиморфизмами и «диким» типом генов *TPMT*, *NUDT15* на первых этапах терапии динамики накопления дозы 6-МП практически не отличались в двух группах, однако примерно после 100 дня терапии по протоколу терапии ОЛЛ-2016 у группы больных с полиморфизмами генов *TPMT* и *NUDT15* накопление дозы 6-МП было менее выраженным по сравнению с группой больных без исследуемых полиморфизмов генов ($p < 0,0001$) (рисунок 2).

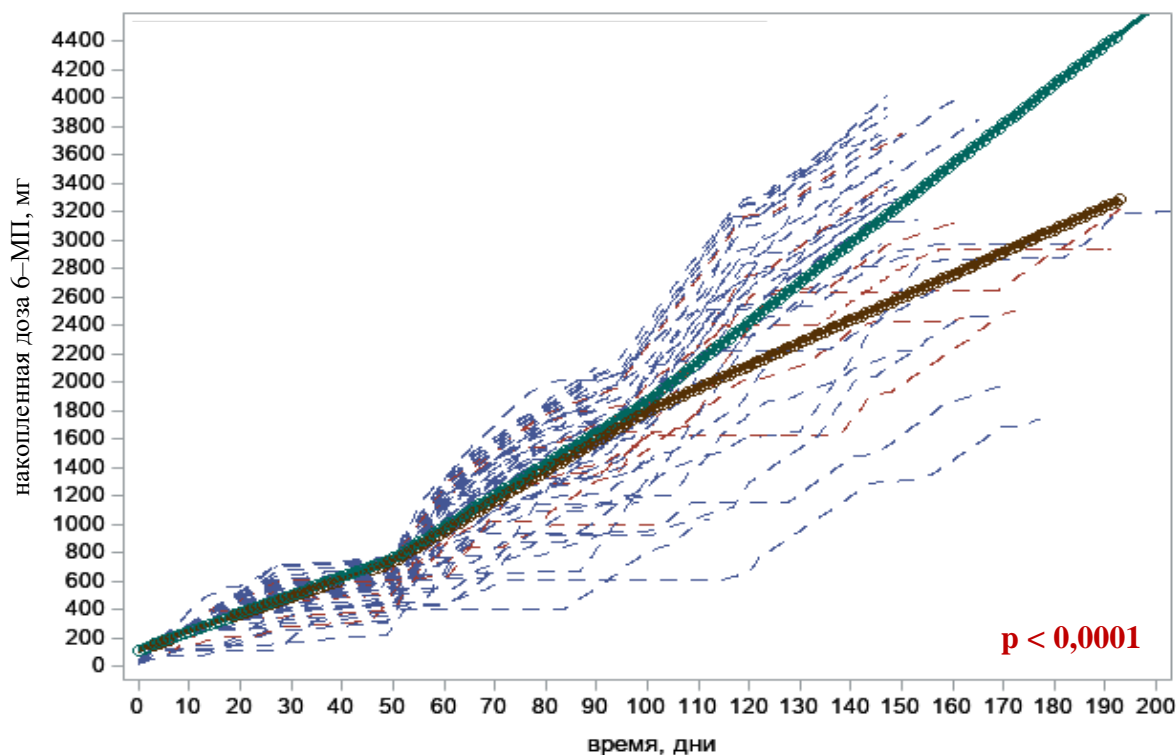


Рисунок 2 – Индивидуальные линии динамики и регрессионная зависимость накопления дозы 6-МП от времени у взрослых больных Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ с полиморфизмами и «диким» типом генов *TPMT*, *NUDT15*.

Примечание – зеленый цвет – группа больных с «диким» типом *TPMT*, *NUDT15*, красный цвет – группа больных с полиморфизмами генов *TPMT*, *NUDT15*.

Показано, что снижение дозы 6-МП на 50% было выполнено чаще у группы больных с полиморфизмами *TPMT*, *NUDT15* по сравнению с больными с «диким» типом этих генов только на консолидации IV 85,71% (6 из 7) против 47,06% (24 из 51) соответственно ($p = 0,04$). Статистически достоверных различий в кратности отмен 6-МП на разных этапах лечения по протоколу ОЛЛ-2016 получено не было ($p > 0,05$).

Анализ токсичности на терапии 6-меркаптопурином у взрослых больных Rh-негативными острыми лимфобластными лейкозами/лимфомами на разных этапах лечения по протоколу ОЛЛ-2016 в зависимости от мутационного статуса генов *TPMT*, *NUDT15*

По данным исследования выявлены некоторые ассоциации развития гематологической и негематологической токсичности на фоне приема 6-МП у взрослых больных Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ в соответствии с мутационным статусом генов

TPMT, *NUDT15* на разных этапах терапии по протоколу ОЛЛ-2016. На II фазе индукции было показано, что гепатотоксичность 1-2 степени чаще диагностирована у больных с *TPMT*, *NUDT15* по сравнению с группой больных с «диким» типом этих генов: 67,67% (6 из 9) против 21,05% (12 из 57), $p = 0,02$. Больным с полиморфизмами генов *TPMT*, *NUDT15* на консолидации II достоверно чаще было показано проведение заместительной гемокомпонентной терапии, чем больным с «диким» типом этих генов – 33,33% (3 из 9) против 7,02% (4 из 57), $p=0,02$.

Продемонстрировано, что у группы больных с аллельными вариантами *TPMT*, *NUDT15* при сравнении с группой больных с «диким» типом исследуемых генов на этапе консолидации V миелотоксический агранулоцитоз развивался чаще – 42,86% (3 из 7) против 9,09% (4 из 44) соответственно ($p = 0,02$) и был более продолжительным – медиана составила 4 (3-19) дня против 3 (1-4) дней соответственно ($p = 0,001$). Также, перерывы в лечении были необходимы больным с аллельными вариантами *TPMT*, *NUDT15* в большем проценте случаев, чем больным без них 42,86% (3 из 7) против 9,09 % (4 из 44) соответственно ($p = 0,01$).

Однако зависимости конкретного вида токсичности от исследуемых полиморфизмов генов на всех этапах лечения по протоколу ОЛЛ-2016 не показано.

Определение концентрации метаболитов 6-меркаптопурина у взрослых больных Ph-негативными острыми лимфобластными лейкозами/лимфомами в зависимости от мутационного статуса генов *TPMT*, *NUDT15*

Концентрации метаболитов 6-МП (6-TGN, 6-MMP) в эритроцитах на этапе поддерживающей терапии по протоколу ОЛЛ-2016 были определены у 30% (27 из 90) больных, включенных в исследование, методом ВЭЖХ. Из них у 40% (6 из 15) больных с полиморфизмами генов *TPMT*, *NUDT15*, у 28% (21 из 75) – с «диким» типом этих генов и у 7 здоровых доноров. Все больные получали «должную» дозу 6-МП. Группы больных с полиморфизмами и «диким» типом *TPMT*, *NUDT15* были сбалансированы по весу и росту.

Концентрации 6-TGN у группы больных с полиморфизмами генов *TPMT*, *NUDT15* были несколько выше, чем у группы больных с «диким» типом этих генов: 352 (22,4-1419,2) пмоль/8×10⁸ эритроцитов и 296 (25,3-657,2) пмоль/8×10 эритроцитов соответственно, но различия не достигали статистической значимости, учитывая

небольшую выборку больных ($p = 0,7$). Необходимо отметить, что у носителя *TPMT*, у которого концентрация 6-TGN составила $22,4 \text{ пмоль}/8 \times 10^8$ эритроцитов, развился ранний костномозговой рецидив заболевания. Концентрация 6-TGN $25,3 \text{ пмоль}/8 \times 10^8$ эритроцитов у больного с «диким» типом *TPMT* была обусловлена самостоятельной отменой препарата. Показано, что у группы больных с «диким» типом *TPMT* концентрации 6-MMP были выше: $3001,5 (18,9-12711,2) \text{ пмоль}/8 \times 10^8$ эритроцитов по сравнению с группой больных с аллельными вариантами этого гена: $578,33 (71,6- 1321,5) \text{ пмоль}/8 \times 10^8$ эритроцитов, $p = 0,021$.

Не было отмечено корреляций между значениями концентраций 6-TGN, 6-MMP и показателями гемоглобина, количеством лейкоцитов и тромбоцитов ($p > 0,05$). Показано, что только значения концентраций 6-MMP коррелируют с показателями АЛТ, АСТ ($p = 0,03$).

Результаты терапии у взрослых больных Ph-негативными острыми лимфобластными лейкозами/лимфомами в зависимости от мутационного статуса генов *TPMT*, *NUDT15* при лечении по протоколу ОЛЛ-2016

В нашем исследовании частота достижения ПР на +8, +36 и +70 дни в группах больных с полиморфизмами генов *TPMT*, *NUDT15* и без них достоверно значимо не различалась. Ранние рецидивы у больных с полиморфизмами генов *TPMT*, *NUDT15* были у 20% (3 из 15), а без них – у 2,67% (2 из 75), $p = 0,008$. Смерть одного больного на этапе I фазы индукции с диагнозом Т-ОЛЛ/ЛБЛ (ЕТР вариант) наступила в результате резистентного течения ОЛЛ. И только у одного больного с ЕТР вариантом Т-ОЛЛ, который был носителем *TPMT*, смерть в ПР наступила в результате тяжелых осложнений на терапии 6-МП. Достоверных различий в количестве выполнений трансплантаций аллогенных гемопоэтических стволовых клеток не получено между двумя группами ($p > 0,05$).

Показатель двухлетней ОВ у больных с полиморфизмами *TPMT*, *NUDT15* и «диким» типом этих генов достоверно не различался: 70% ($n = 5$) и 78% ($n = 35$), $p = 0,27$ (рисунок 3А). Двухлетняя БРВ у больных с аллельными вариантами генов *TPMT*, *NUDT15* была хуже, чем у больных без них: 53% ($n = 3$) и 77 % ($n = 30$) соответственно ($p = 0,03$) (рисунок 3Б). Отмечена некоторая тенденция увеличения вероятности развития рецидива в течение двух лет в группе больных с полиморфизмами генов *TPMT*, *NUDT15* по

сравнению с группой больных с «диким» типом этих генов 41% (n = 3) и 17% (n = 29) соответственно (p = 0,06) (рисунок 3В).

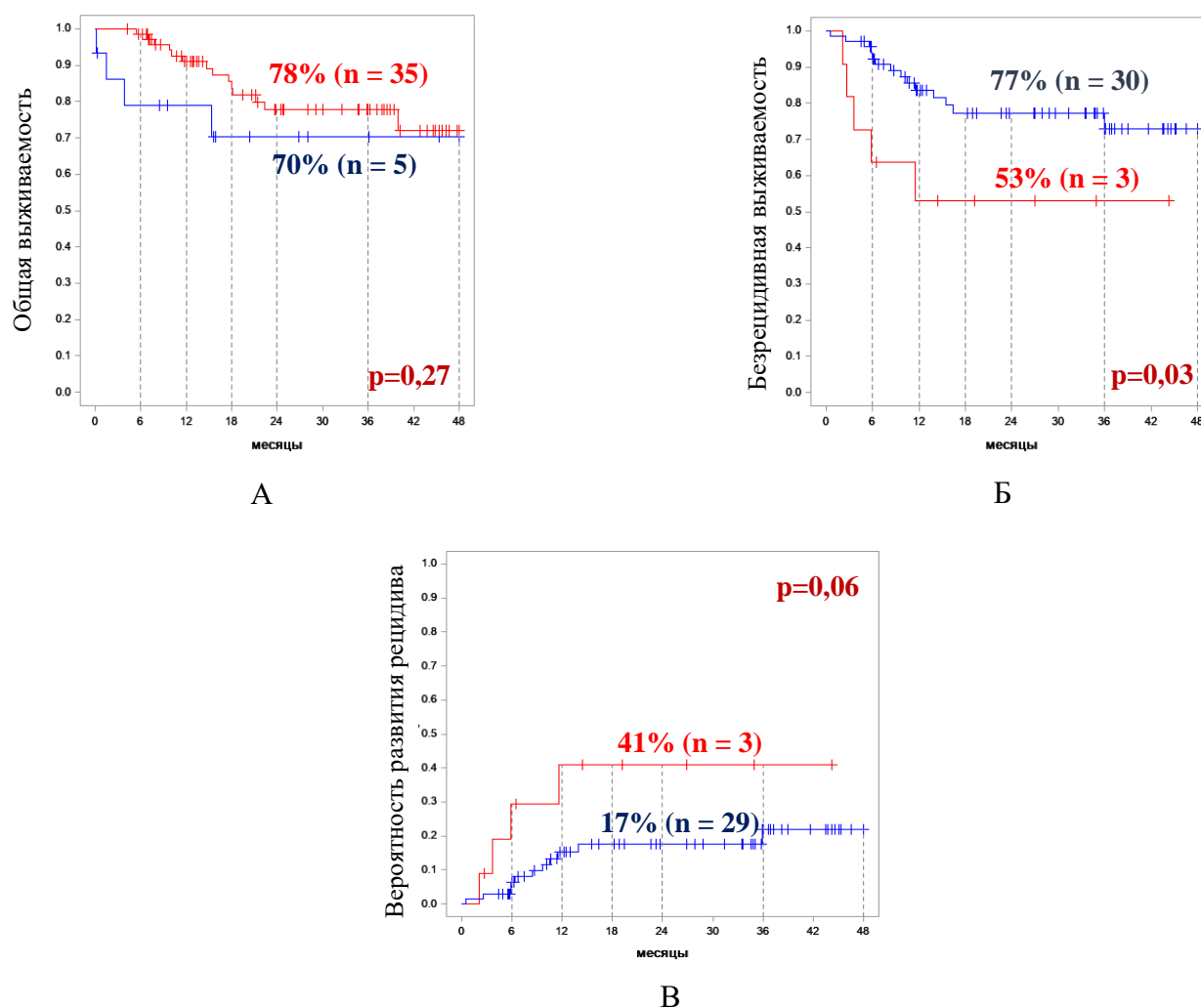


Рисунок 3 – Общая и безрецидивная выживаемость, вероятность развития рецидива в течение двух лет у взрослых больных Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ в зависимости от мутационного статуса генов *TPMT*, *NUDT15*.

Примечание – А) синий цвет – группа больных с полиморфизмами генов *TPMT*, *NUDT15*. красный цвет – группа больных с «диким» типом *TPMT*, *NUDT15*; Б) и В) красный цвет – группа больных с полиморфизмами генов *TPMT*, *NUDT15*. синий цвет – группа больных с «диким» типом *TPMT*, *NUDT15*.

При выполнении мультивариантного анализа с применением модели Кокса в качестве параметров для отбора значимых факторов были включены: наличие полиморфизмов генов *TPMT* и *NUDT15*, возраст (старше 30 лет), этап достижения

ремиссии (+36 и +70 дни), статус по минимальной остаточной болезни на +70 день, ОЛСФ и ЕТР Т-ОЛЛ.

В результате анализа были выделены несколько сильнодействующих факторов (достижение ремиссии заболевания после II фазы индукции, ОЛСФ и ЕТР вариант Т-ОЛЛ/ЛБЛ), на фоне влияния которых не было обнаружено значимого влияния других, в том числе и наличия полиморфизмов генов *TPMT* и *NUDT15*.

ВЫВОДЫ

1. Лейкоцитопения 3-4 степени является наиболее часто развивающимся осложнением при лечении по протоколу ОЛЛ-2016.

2. Полиморфизмы генов *TPMT*, *NUDT15* были выявлены у 16,65 % (15 из 90): *TPMT* – у 11,11% (10 из 90) и *NUDT15* – у 5,56% (5 из 90) у взрослых больных Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ, включенных в исследование «ОЛЛ-2016».

3. Только на этапе консолидации IV у больных с полиморфизмами генов *TPMT*, *NUDT15* «полученная» доза 6-МП была меньше по сравнению с больными с «диким» типом этих генов ($p = 0,02$). Показано, что после 100 дня терапии 6-МП у больных с аллельными вариантами генов *TPMT* и *NUDT15* накопление дозы препарата происходит менее интенсивно по сравнению с больными с «диким» типом исследуемых генов ($p < 0,0001$). Редукцию дозы 6-МП у больных с полиморфизмами генов *TPMT* и *NUDT15* выполняли чаще на консолидации IV ($p = 0,02$). Достоверных различий в кратности отмены 6-МП на разных этапах лечения по протоколу ОЛЛ-2016 в зависимости от мутационного статуса исследуемых генов не получено ($p > 0,05$).

4. На этапах II фазы индукции, консолидации II и V при лечении по протоколу ОЛЛ-2016 были выявлены ассоциации между различными видами гематологической и негематологической токсичности при терапии 6-МП у взрослых больных, включенных в исследование, в зависимости от мутационного статуса генов *TPMT*, *NUDT15*. Однако не показано четкой закономерности диагностики конкретного вида осложнений при терапии 6-МП на всех этапах лечения по протоколу ОЛЛ-2016 у взрослых больных Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ с полиморфизмами исследуемых генов.

5. Подтверждено, что значения концентраций 6-ММР достоверно различаются у взрослых больных Rh-негативными ОЛЛ/ЛБЛ в зависимости от мутационного статуса гена *TPMT* ($p = 0,02$) и коррелируют с показателями АЛТ и АСТ ($p = 0,03$).

6. У взрослых больных Ph-негативными ОЛЛ/ЛБЛ полиморфизмы генов *TPMT*, *NUDT15* не являются факторами риска развития рецидива при лечении по протоколу ОЛЛ-2016.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Строгое выполнение протокола ОЛЛ-2016 и своевременная коррекция дозы 6-МП позволяет минимизировать риск развития цитопений и осложнений, связанных с ними, вне зависимости от мутационного статуса генов *TPMT*, *NUDT15*.

2. Определение концентраций метаболитов 6-МП (6-TGN, 6-MMP) методом ВЭЖХ в некоторых случаях позволит определить причину гепатотоксичности и миелотоксичности и, возможно, неудачи терапии, а также оценить приверженность больного к лечению.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Gavrilina, O. Genetic Polymorphisms of *TPMT* and *NUDT15* genes and thiopurine treatment-related toxicity in adult patients with acute lymphoblastic leukemia in Russia / O. Gavrilina, I. Yakutik, E. Parovichnikova, A. Sudarikov, B. Biderman, V. Troitskaya, G. Baskhaeva, K. Zarubina, E. Kotova, H. Julhakyanyan, V. Savchenko // *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*. – 2019. – Vol. 19, №S1. – P. 191–192.

2. Kotova, E. The Role of Genetic Polymorphisms of *TPMT* and *NUDT15* genes in adult patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia in Russia / E. Kotova, O. Gavrilina, I. Yakutik, A. Sudarikov, E. Parovichnikova, V. Troitskaya, A. Sokolov, G. Isinova, K. Zarubina, V. Savchenko // *Blood*. – 2020. – Vol. 136, №S1. – P. 21–22.

3. Zarubina, K.I. Clinical exome sequencing in B-cell Ph-negative ALL patient demonstrates clonal changes at different stages of the disease / K.I. Zarubina, E.N. Parovichnikova, V.L. Surin, O. S. Pshenichnikova, E.Y. Demidova, B. V. Biderman, A.B. Sudarikov, G.A. Baskhaeva, O.A. Gavrilina, E.S. Kotova, A.N. Sokolov, V.V. Troitskaya, V.G. Savchenko // *Blood*. – 2020. – Vol. 136, №S1. – P. 9–10.

4. Гаврилина, О.А. Применение неларабина у взрослых больных с рефрактерным течением/рецидивом острого Т-лимфобластного лейкоза/лимфомы: опыт одного центра / О.А. Гаврилина, Е.С. Котова, Е.Н. Паровичникова, В.В. Троицкая, А.Н. Соколов, Г.А. Басхаева, К.И. Зарубина, З.Т. Фидарова, Л.А. Кузьмина, В.Н. Двирнык, Т.Н. Обухова, В.Г.

Савченко // Гематология и трансфузиология. – 2019. – Т. 64, №. 4. – С. 382–395.

5. Гаврилина, О.А. Применение венетоклакса в сочетании с децитабином в лечении резистентных форм, рецидивов и персистенции МРБ при остром Т-лимфобластном лейкозе у взрослых / О.А. Гаврилина, Е.Н. Паровичникова, В.В. Троицкая, Г.А. Басхаева, К.И. Зарубина, И.А. Лукьянова, З.Т. Фидарова, А.Н. Соколов, Е.С. Котова, С.Н. Бондаренко // Гематология и трансфузиология. – 2020. – Т. 65, №S1. – С. 64.

6. Котова, Е.С. Применение неларабина у взрослых больных с рефрактерным течением/рецидивом острого Т-лимфобластного лейкоза / Е.С. Котова, О.А. Гаврилина, Е.Н. Паровичникова, В.В. Троицкая, А.Н. Соколов, Г.А. Исинова, К.И. Зарубина, З.Т. Фидарова, Л.А. Кузьмина, В.Г. Савченко // Гематология и трансфузиология. – 2020. – Т. 65, №S1. – С. 156.

7. Котова, Е.С. Значение полиморфизмов генов *TPMT* и *NUDT15* у взрослых больных Ph-негативными острыми лимфобластными лейкозами на протоколе ОЛЛ-2016 / Е.С. Котова, О.А. Гаврилина, Е.Н. Паровичникова, И.А. Якутик, А.Б. Судариков, В.В. Троицкая, Г.А. Исинова, К.И. Зарубина, В.Г. Савченко // Гематология и трансфузиология. – 2020. – Т. 65, №S1. – С. 76.

8. Котова, Е.С. Значение полиморфизмов генов *TPMT* и *NUDT15* в метаболизме 6-меркаптопурина у больных острыми лимфобластными лейкозами/лимфомами / Е.С. Котова, О.А. Гаврилина, А.Б. Судариков // Гематология и трансфузиология. – 2021. – Т. 66, №2. – С. 253–262.

9. Davydova, Y. Immunophenotype of residual blasts, not only mrd-positivity, does matter in long-term prognosis of b-cell acute lymphoblastic leukemia / Y. Davydova, I. Galtseva, O. Aleshina, N. Kapranov, K. Nikiforova, G. Isinova, K. Zarubina, E. Kotova, A. Sokolov, V. Troitskaya, E. Parovichnikova // *Hemasphere*. – 2021. – Т. 5, № S2. – P. 139.

10. Васильева, А.Н. Детекция делеций в гене *IKZF1* и сигнальном пути NOTCH1 у больных с острыми Т-клеточными лимфобластными лейкозами / А.Н. Васильева, О.А. Гаврилина, Б.В. Бидерман, А.Б. Судариков, Г.А. Исинова, Е.С. Котова, В.В. Троицкая, Е.Н. Паровичникова // Гематология и трансфузиология. – 2022. – Т. 67, №S2. – С. 98.

11. Алешина, О.А. Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток крови не улучшает прогноз у больных с Т-клеточными острыми лимфобластными лейкозами (ОЛЛ)/лимфомами (ЛБЛ) по данным многоцентрового проспективного рандомизированного исследования «ОЛЛ-2016» / О.А. Гаврилина, Г.А. Исинова, Е.С.

Котова, В.В. Троицкая, И.В. Гальцева, Т.Н. Обухова, Л.А. Кузьмина, М.Е. Гришунина, О.С. Самойлова, В.А. Лапин, С.Н. Бондаренко, Е.С. Фокина, Т.С. Константинова, Ю.В. Свешникова, Е.Е. Зинина, А.С. Антипова, О.Ю. Баранова, К.Д. Капланов, Е.А. Борисенкова, Ю.А. Чабаева, С.М. Куликов, Е.Н. Паровичникова // Гематология и трансфузиология. – 2022. – Т. 67, №S2. – С. 32.

12. Котова, Е.С. Факторы риска и характеристики тромботических осложнений у взрослых больных Rh-негативными острыми лимфобластными лейкозами, получающих терапию по протоколу «ОЛЛ-2016» / Е.С. Котова, О.А. Гаврилина, Г.А. Исинова, И.С. Февралева, А.Б. Сударилов, Ю.А. Чабаева, С.М. Куликов, Е.О. Грибанова, А.Н. Соколов, З.Т. Фидарова, В.В. Троицкая, Е.Н. Паровичникова // Гематология и трансфузиология. – 2022. – Т. 67, №S2. – С. 227-228.

13. Исинова, Г.А. Результаты лечения больных Rh-негативными острыми лейкозами со смешанным иммунофенотипом (ОЛСФ) на протоколах российской исследовательской группы по лечению острых лимфобластных лейкозов (ОЛЛ) взрослых / Г.А. Исинова, О.А. Гаврилина, Е.С. Котова, И.А. Лукьянова, З.Т. Фидарова, А.Н. Соколов, В.В. Троицкая, Е.Н. Паровичникова // Гематология и трансфузиология. – 2022. – Т. 67, №S2. – С. 208-209.

14. Давыдова, Ю.О. Влияние иммунофенотипа клеток, формирующих остаточную опухолевую популяцию, на безрецидивную выживаемость больных В-линейным острым лимфобластным лейкозом, включенных в протокол «ОЛЛ-2016» / Ю.О. Давыдова, И.В. Гальцева, О.А. Гаврилина, Н.М. Капранов, К.А. Никифорова, Г.А. Исинова, Е.С. Котова, А.Н. Соколов, В.В. Троицкая, Ю.А. Чабаева, С.М. Куликов, Е.Н. Паровичникова // Гематология и трансфузиология. – 2022. – Т. 67, №S2. – С. 103-104.

15. Щекина А.Е. Экстракорпоральная сорбция цитокинов при синдроме высвобождения цитокинов у больного острым лимфобластным лейкозом после терапии Т-клетками с химерным антигенным рецептором. Клиническое наблюдение / А.Е. Щекина, Г.М. Галстян, О.А. Гаврилина, Н.М. Арапова, С.Ю. Бронякина, Е.С. Котова, В.В. Троицкая, Е.Н. Паровичникова, М.А. Масчан, В.Г. Савченко // Терапевтический архив – 2021. – Т. 93, №7. – С.811–817.

16. Risinskaya N. Loss of heterozygosity in the tumor DNA of de novo diagnosed patients is associated with poor outcome for B-ALL but not for T-ALL / N. Risinskaya, Y. Kozhevnikova, O. Gavrulina, J. Chabaeva, Е. Kotova, A. Yushkova, G. Isinova, K. Zarubina,

T. Obukhova, S. Kulikov, N. Julhakyun, A. Sudarikov, E. Parovichnikova // Genes – 2022. – Т. 13, №3. – Р. 398.

17. Алешина, О.А. Терапия Т-клетками с химерным антигенным рецептором взрослых больных В-клеточными лимфопролиферативными заболеваниями / О.А. Гаврилина, Г.М. Галстян, А.Е. Щекина, Е.С. Котова, М.А. Масчан, В.В. Троицкая, Д.А. Королева, Е.Е. Звонков, З.Т. Фидарова, В.А. Васильева, Е.Н. Паровичникова // Гематология и трансфузиология. – 2022. – Т. 67, № 1. – С. 8-28.

18. Котова, Е.С. Полиморфизмы генов *TPMT*, *NUDT15* и профиль токсичности 6-меркаптопурина у взрослых больных Ph-негативными острыми лимфобластными лейкозами/лимфомами при лечении по протоколу ОЛЛ-2016 / Е.С.Котова, О.А. Гаврилина, И.А. Якутик, А.Б. Судариков, Ю.А. Чабаева, С.М. Куликов, С.Г. Бексаев, В.В. Троицкая, Г.А. Исинова, А.Н. Соколов, З.Т. Фидарова, И.А. Лукьянова, А.В. Абрамова, В.Н. Двирнык, И.В. Гальцева, Т.Н. Обухова, Е.Н. Паровичникова // Онкогематология.– 2022. – Т. 17, №3. – С. 98–107.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

1. АС-ПЦР РВ – аллель-специфическая полимеразная цепная реакция в реальном времени
2. БРВ – безрецидивная выживаемость
3. ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография
4. НЛР – нежелательные лекарственные реакции
5. ОВ – общая выживаемость
6. ОЛЛ – острые лимфобластные лейкозы
7. ЛБЛ – лимфобластные лимфомы
8. ОЛСФ – острый лейкоз со смешанным иммунофенотипом
9. ПР – полная ремиссия
10. 6-МП – 6-меркаптопурин
11. ЕТР – ранние Т-клеточные предшественники
12. *NUDT15* – Nudix гидролазы 15
13. Ph – филадельфийская хромосома
14. *TPMT* – тиопурин-S-метилтрансфераза
15. 6-ММР – 6-метилмеркаптопурин

16. 6-TGN – 6-тиогуаниновые нуклеотиды
17. WT – «дикий» тип