

Министерство здравоохранения Российской Федерации  
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
дополнительного профессионального образования  
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО  
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

*На правах рукописи*

Голубенко

Екатерина Олеговна

**Прогнозирование эстрогензависимых нежелательных лекарственных  
реакций на фоне терапии тамоксифеном**

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)

3.1.4. Акушерство и гинекология

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук,

доцент М.И. Савельева

кандидат медицинских наук,

В.В. Коренная

Москва 2024

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ОГЛАВЛЕНИЕ</b> .....	2
<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	4
<b>ГЛАВА 1. НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ ТАМОКСИФЕНА КАК МЕДИЦИНСКАЯ ПРОБЛЕМА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)</b> .....	15
1.1. Оценка медицинской проблемы осложнений эндокринотерапии тамоксифеном .....	15
1.2. Особенности метаболизма тамоксифена .....	25
1.2.1. Роль I фазы метаболизма тамоксифена .....	25
1.2.2. Роль II фазы метаболизма тамоксифена .....	26
1.3. Поиск генов-кандидатов для использования в клинической практике .....	29
Заключение по главе 1 .....	34
<b>ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ</b> .....	37
2.1. Общая характеристика исследования .....	37
2.2. Дизайн исследования .....	38
2.2.1. Дизайн ретроспективного клинико-эпидемиологического исследования....	39
2.2.2. Дизайн фармакогенетического исследования .....	40
2.2.3. Дизайн социологического исследования .....	40
2.3. Материалы исследования .....	41
2.3.1. Критерии включения и исключения в исследования .....	41
2.3.2. Ретроспективное исследование .....	42
2.3.3. Фармакогенетическое исследование .....	43
2.4. Методы исследования .....	45
2.4.1. Общеклинические методы .....	45
2.4.2. Специальные методы .....	46
Социологическое исследование, проведенное с помощью анкетирования .....	46
2.5. Методика генотипирования .....	47
2.6. Статистическая обработка результатов .....	48
<b>ГЛАВА 3. ЭСТРОГЕНЗАВИСИМЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ ТАМОКСИФЕНА: ФАКТОРЫ РИСКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ</b> ....	50

3.1. Клинические факторы риска гиперпластических процессов эндометрия на терапии тамоксифеном (результаты ретроспективного популяционного исследования) .....	50
3.2. Клиническое значение полиморфных вариантов генов ферментов метаболизма и транспортеров тамоксифена (результаты популяционного когортного исследования) – I этап .....	56
3.3. Прогностическое моделирование эстрогензависимых нежелательных лекарственных реакций тамоксифена .....	68
3.4. Приверженность к эндокринотерапии тамоксифеном .....	84
ГЛАВА 4. УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СХЕМЫ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПРИ ДИСПАНСЕРНОМ НАБЛЮДЕНИИ ПАЦИЕНТОК, ПРИНИМАЮЩИХ ТАМОКСИФЕН .....	96
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	101
ВЫВОДЫ .....	107
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	110
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ .....	112
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	113
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	114
Приложение А. Обобщенные исходные демографические, клинические и генетические данные исследуемой группы пациенток (n=120) .....	133
Приложение Б. Общие результаты ассоциативного анализа в подгруппе пациенток с РМЖ (n=120) .....	137

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы диссертации

Терапия тамоксифеном в течение 5–10 лет является стандартным методом лечения женщин с раком молочной железы, положительным по рецепторам к эстрогенам [1, 2]. В связи с необходимостью длительного приема препарата особого внимания заслуживает удовлетворительная переносимость и высокая приверженность к терапии тамоксифеном, от которых напрямую зависит выживаемость данной категории пациенток [3].

Тамоксифен относится к препаратам со сложным метаболизмом. Известно, что как негенетические (возраст, пол, индекс массы тела, продолжительность приема препарата), так и генетические факторы влияют на высокую вариабельность клинического ответа на тамоксифен. Среди генетических факторов наиболее изученной была вариация гена *CYP2D6*, кодирующего метаболический фермент печени *CYP2D6*. Во многих исследованиях были проанализированы клинические последствия вариабельности генотипа *CYP2D6* и его взаимосвязь с эффективностью тамоксифена, однако не все исследователи смогли найти такую связь [4]. Важно отметить, что помимо взаимосвязи между генотипом *CYP2D6* и исходом лечения тамоксифеном, *CYP2C9*, *CYP3A* и другие ферменты также вносят вклад в метаболизм тамоксифена [5].

Фармакогеномика может сыграть важную роль в оптимизации адъювантной терапии тамоксифеном [5, 6], равно как и других препаратов, длительно применяемых при хронических соматических заболеваниях [8]. Различия в генах, кодирующих фермент *CYP2D6* и другие ферменты, также могут быть основными факторами предрасположенности к возникновению нежелательных лекарственных реакций при приеме тамоксифена [4], что в свою очередь, приведет к снижению приверженности пациенток к терапии. Наиболее распространенными нежелательными лекарственными реакциями при приеме тамоксифена являются приливы, сексуальная дисфункция, увеличение веса, диспепсия, боли в костях, астения. Кроме того, на фоне адъювантной терапии тамоксифеном возрастает риск развития гиперплазии и рака эндометрия. Не следует недооценивать снижение

качества жизни пациента (часто в течение нескольких лет) из-за подобных нежелательных лекарственных реакций [9]. Частота прекращения приема пероральной адъювантной эндокринной терапии варьируется от 31% до 73% после 5 лет лечения, что неминуемо ведет к увеличению количества рецидивов РМЖ и сокращению длительности жизни пациенток [8].

### **Степень разработанности темы диссертации**

Несмотря на противоречивость опубликованных в литературе данных, интерес к изучению влияния полиморфных вариантов генов на безопасность эндокринотерапии рака молочной железы не ослабевает. Индивидуальные различия в метаболизме тамоксифена и активности его белков-транспортеров способствуют изменению концентрации его активных метаболитов в плазме.

У женщин, которые являются носителями двух неактивных или с пониженной функцией аллелей *CYP2D6*, снижены концентрации эндоксифена – активного метаболита тамоксифена [11]. Поэтому пациенткам с полиморфным вариантом *CYP2D6* уделялось наибольшее внимание в клинико-эпидемиологических исследованиях взаимодействия генов и препаратов, которые могут снизить эффективность тамоксифена [12]. Однако большинство этапов метаболического пути тамоксифена обеспечивается несколькими ферментами, поэтому сосредоточение внимания на одном ферменте вряд ли сможет отразить всю важность оценки метаболизма для достижения оптимального ответа на препарат.

Тамоксифен был одобрен Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов в 1977 году после многочисленных крупных рандомизированных клинических исследований в качестве препарата для лечения рака молочной железы, положительного по рецепторам к эстрогенам. Но спустя некоторое время от момента начала повсеместного применения тамоксифена стали появляться сообщения об отдаленных нежелательных эффектах препарата. Чаще всего – это приливы, гинекологические симптомы (сухость влагалища, выделения из влагалища), астения, депрессия, изменение сна, увеличение массы тела,

диспепсия и боли в костях [8, 12–14]. Но решающее клиническое значение имеют более серьезные нежелательные лекарственные реакции, такие как гиперплазия или рак эндометрия [12, 15, 16], что несомненно требует более пристального внимания со стороны акушеров-гинекологов, напрямую не включенных в процесс диспансерного наблюдения пациенток, принимающих тамоксифен. Нежелательные лекарственные реакции эндокринотерапии необходимо регулярно оценивать во время консультаций, поскольку существуют методы, позволяющие взять их под контроль или устранить. Это имеет решающее значение для повышения приверженности лечению и качества жизни во время эндокринотерапии тамоксифеном.

### **Цель исследования**

Повышение приверженности к терапии тамоксифеном на основе прогнозирования рисков развития эстрогензависимых нежелательных лекарственных реакций с использованием фармакогенетических биомаркеров.

### **Задачи исследования**

1. Изучить частоту встречаемости, структуру и факторы риска развития эстрогензависимых нежелательных лекарственных реакций тамоксифена, включая гиперпластические процессы эндометрия.
2. Выявить ассоциации между носительством полиморфных вариантов генов *CYP2D6*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP3A5*, *ABCB1* и развитием эстрогензависимых нежелательных лекарственных реакций тамоксифена.
3. Разработать на основе математического моделирования прогноз развития эстрогензависимых нежелательных лекарственных реакций тамоксифена, включая генетические и негенетические факторы.
4. Оценить приверженность к терапии тамоксифеном через 5 лет наблюдения в группе пациенток, получающих эндокринотерапию в адьювантном режиме.

5. Усовершенствовать схему диспансерного наблюдения акушером-гинекологом пациенток, принимающих тамоксифен, для повышения приверженности к терапии с использованием предикторов развития эстрогензависимых нежелательных лекарственных реакций.

### **Научная новизна**

Определена высокая распространенность эстрогензависимых нежелательных лекарственных реакций, причем как системных (приливы, боли в костях, астения и диспепсия), так и локальных в виде гинекологических симптомов (гиперплазия и полип эндометрия, аномальные маточные кровотечения), у пациенток, принимающих тамоксифен, на этапе диспансерного наблюдения.

Установлено множество ассоциативных связей между генетическим носительством, определяющим активность изоферментов цитохрома P-450 и белков-переносчиков, кодирующих гликопротеин-P, и развитием эстрогензависимых нежелательных лекарственных реакций на фоне терапии тамоксифеном.

Впервые рассчитаны математические модели риска развития нежелательных лекарственных реакций на фоне терапии тамоксифеном, определяющие в качестве предикторов эстрогензависимых нежелательных лекарственных реакций как генетические, так и негенетические (клинико-anamnestические) детерминанты.

Выявлена низкая приверженность к терапии тамоксифеном и низкая регулярность наблюдения у врача акушера-гинеколога среди пациенток, принимающих тамоксифен, через 5 лет наблюдения.

Усовершенствована схема диспансерного наблюдения для акушеров-гинекологов по использованию онкологических биомаркеров для оценки риска развития эстрогензависимых нежелательных лекарственных реакций у пациенток, принимающих тамоксифен, и увеличение частоты наблюдения при обнаружении гиперпластических процессов эндометрия.

## Теоретическая и практическая значимость работы

В результате проведенного исследования расширены представления о частоте встречаемости и структуре эстрогензависимых нежелательных лекарственных реакций на тамоксифен, требующих внимания врача акушера-гинеколога.

Выделенные эстрогензависимые локальные (гиперплазия эндометрия, аномальные маточные кровотечения, полип эндометрия) и системные (приливы, боли в костях диспепсия и астения) нежелательные лекарственные реакции имеют ассоциативные связи с полиморфными вариантами генов системы цитохрома P450 и белком-переносчиком ABCB1, участвующими в комплексном метаболизме и транспорте тамоксифена, и поэтому могут использоваться врачами акушерами-гинекологами в качестве омиксных биомаркеров для оценки риска развития эстрогензависимых нежелательных лекарственных реакций при диспансерном наблюдении.

Построение математических моделей, учитывающих клинические и генетические факторы, для поиска предикторов развития таких эстрогензависимых нежелательных лекарственных реакций, как локальные гинекологические симптомы (гиперплазия эндометрия, аномальные маточные кровотечения, полип эндометрия), а также системные (приливы, астения, боли в костях и диспепсия), может служить основой для создания системы поддержки принятия решений врачей акушеров-гинекологов для раннего выявления гиперпластических процессов эндометрия и своевременного направления к врачу онкологу для коррекции эндокринотерапии.

Установлена взаимосвязь между возникновением эстрогензависимых нежелательных лекарственных реакций тамоксифена и низкой приверженностью к терапии. Прогнозирование риска развития описанных в работе нежелательных лекарственных реакций и их клинико-диагностический мониторинг с использованием фармакогенетического тестирования позволят улучшить качество оказания медицинской помощи данной категории пациенток.

Полученные результаты дают возможность обосновать необходимость усиления клинико-диагностического мониторинга из-за значительной распространенности эстрогензависимых гинекологических симптомов и системных нежелательных лекарственных реакций у женщин, принимающих тамоксифен. Фармакогенетические биомаркеры, а также прогностические модели, учитывающие клинические и генетические детерминанты, сопровождающие таких пациенток, послужат базой для совершенствования диспансерного наблюдения врачом — акушером-гинекологом пациенток, находящихся на эндокринотерапии. Предложенная схема диспансерного наблюдения позволит улучшить приверженность к терапии тамоксифеном и повысить качество оказания акушерско-гинекологической помощи.

### **Методология и методы исследования**

Методологической базой исследований послужит комплексное применение различных методов и методик исследования:

1. Генотипирование по полиморфным маркерам генов (с применением метода полимеразной цепной реакции с аллельспецифической гибридизацией), кодирующих синтез изоферментов системы биотрансформации цитохрома P-450 и гена *ABCB1*, кодирующего синтез гликопротеина P, для выявления фармакогеномных биомаркеров, которые измеряются методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (Real-TimePCR);
2. Социологическое исследование, проведенное с помощью анкетирования, для оценки нежелательных лекарственных реакций на фоне терапии тамоксифеном (личное собеседование с заполнением опросного листа при проведении фармакогенетического тестирования; анкетирование через 5 лет наблюдения).
3. Статистический метод. При статистической обработке результатов использовали программу SPSS Statistics 26.0 (США). Проверка нормальности распределения проводилась методом Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса. При нормальном распределении данных количественный показатель представлялся в виде средней арифметической ( $M$ ), со стандартным отклонением ( $\pm SD$ ) и 95%

доверительным интервалом (ДИ), а при ненормальном распределении – в виде медианы (Me) с интерквартильным размахом (25–75% Q). Межгрупповые различия оценивались при нормальном распределении при помощи t-критерия Стьюдента, а при ненормальном распределении – с помощью U-критерия Манна–Уитни. Сравнительный анализ независимых категориальных переменных использовался с применением  $\chi^2$  Пирсона либо точного теста Фишера. При парных сравнениях трех и более групп между собой применялась поправка на множественность сравнений Бонферрони. Номинальный показатель представлялся абсолютным числом наблюдений, приведена процентная доля признака в подгруппах.

Для формирования математических прогностических моделей использовался метод построения логистической функции с помощью бинарной логистической регрессии с пошаговым отбором факторов и проведением, при необходимости, дополнительного построения ROC кривых с последующим ROC-анализом. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ ; при  $p \geq 0,05$  различия считали маловероятными и статистически недостоверными.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Высокая частота встречаемости у пациенток, принимающих тамоксифен, гиперплазии эндометрия в сочетании с аномальными маточными кровотечениями и полипами эндометрия с учетом факторов риска ее развития требует регулярного мониторинга со стороны врача — акушера-гинеколога.
2. Эстрогензависимые нежелательные лекарственные реакции у пациенток, принимающих тамоксифен, имеют ассоциативные связи с генетическими полиморфизмами системы цитохрома P450 и белком-переносчиком ABCB1. В роли предикторов нежелательных лекарственных реакций могут выступать как генетические, так и негенетические детерминанты, доказанные построением высокоэффективных прогностических моделей (>75%), что позволяет имплементировать фармакогенетическое

тестирование в практику ведения таких пациенток врачом — акушером-гинекологом.

3. Для повышения приверженности к терапии тамоксифеном необходимо усовершенствование схемы диспансерного наблюдения акушером-гинекологом данной группы пациенток, так как низкая приверженность к терапии тамоксифеном обусловлена неудовлетворительной переносимостью препарата, в том числе из-за возникновения эстрогензависимых нежелательных лекарственных реакций.

### **Соответствие диссертации заявленной специальности**

Содержание настоящей диссертационной работы соответствует формуле специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки), согласно областям исследования, в частности направлениям: п. № 10 «Проведение фармакогенетических исследований»; п. № 16 «Изучение научных подходов к совершенствованию системы фармаконадзора. Мониторинг безопасности лекарственных средств, изучение нежелательных реакций лекарственных средств, разработка методов их профилактики и коррекции»; п. № 18 «Фармакоэпидемиологические (ретроспективные и проспективные) исследования, включая изучение структуры назначения лекарственных средств при профилактике и лечении различных заболеваний»; п. № 20 «Разработка и оптимизация методов фармакотерапии и профилактики заболеваний у различных групп пациенток с учетом их индивидуальных особенностей, включая исследование приверженности фармакотерапии (комплаентности)». Диссертационная работа соответствует также паспорту специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология и областям исследования: п. № 3 «Исследование эпидемиологии, этиологии, патогенеза гинекологических заболеваний»; п. № 4 «Разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний. Оптимизация диспансеризации беременных и гинекологических больных»; п. № 5

«Экспериментальная и клиническая разработка методов оздоровления женщины в различные периоды жизни, вне и во время беременности и внедрение их в клиническую практику».

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность полученных в ходе научной работы результатов обеспечена использованием в работе рекомендованных методов общеклинической, фармакоэпидемиологической и фармакогенетической оценки, адекватных цели и задачам методов сбора материала, репрезентативным количеством единиц наблюдения, использованием современных статистических инструментов для анализа и интерпретации полученных данных.

Результаты диссертационного исследования были представлены на конференциях: VII Национальный научно-образовательный конгресс «Онкологические проблемы от менархе до постменопаузы» (17 февраля 2023г.); Конференция молодых ученых «Безопасность медицинской помощи» (19 мая 2023г.); Научно-практическая конференция «Сложный пациент в акушерстве и гинекологии» (18 ноября 2023г.); Научно-практическая конференция Стратегическая инициатива РМАНПО МЗ РФ «Междисциплинарные проблемы гинекологической практики» (18 марта 2024г.). Апробация диссертационной работы состоялась 15 февраля 2024г. на совместном заседании кафедры клинической фармакологии и терапии им. акад. Б.Е. Вотчала и кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ДПО РМАНПО (Протокол № 2 от 15.02.2024г.)

Этические аспекты. Легитимность исследования подтверждена решением Этического комитета ФГБОУ ДПО РМАНПО (протокол №1 от 17.01.2017 г.; протокол №2 от 21.12.2023 г.; протокол №1 от 16.01.2024 г.)

### **Внедрение результатов исследования**

Результаты исследования используются в учебном процессе на кафедре акушерства и гинекологии и кафедре клинической фармакологии и терапии им.

акад. Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования Минздрава России, а также на кафедре терапии ФГБОУ ВО Ярославского государственного медицинского университета Минздрава России в образовательной программе «Онконастороженность в практике врача-терапевта и общей практики» в рамках курсов подготовки ординаторов и дополнительного профессионального образования по специальностям «Клиническая фармакология», «Акушерство и гинекология», «Терапия» и «Общая врачебная практика» (акт внедрения от 20.01.2024). Результаты исследования используются в клинической практике гинекологического отделения Городской клинической больницы № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы (акт внедрения от 29.01.2024).

#### **Личный вклад соискателя**

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления диссертационного исследования. Планирование работы, поиск и анализ литературы по теме исследования, разработка базы данных и набор материала, статистическая обработка, анализ и обобщение полученных результатов, написание статей и диссертации выполнены лично автором.

Вклад автора является определяющим и заключается в его непосредственном участии на всех этапах проведения исследования и анализе его результатов.

#### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ: из них 7 - в рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации результатов диссертационных исследований, в т.ч. 5 – входящих в международные базы данных и системы цитирования, из них в Scopus - 4, Web of Science – 1.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложения и библиографического списка использованной литературы, включающего 135 источников - 26 отечественных и 109 зарубежных авторов. Материалы диссертации изложены на 138 страницах текста, иллюстрированы 24 рисунками и 21 таблицей.

# ГЛАВА 1. НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ ТАМОКСИФЕНА КАК МЕДИЦИНСКАЯ ПРОБЛЕМА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

## 1.1. Оценка медицинской проблемы осложнений эндокринотерапии тамоксифеном

От 60 до 75% вновь диагностированных случаев рака молочной железы являются положительными по эстрогеновым рецепторам (ER) [18]. Эндокринная терапия, например, тамоксифеном или ингибиторами ароматазы, в течение 5–10 лет является стандартным методом лечения в таких случаях [2]. В связи с необходимостью длительного приема препарата особого внимания заслуживает удовлетворительная переносимость и высокая приверженность к терапии тамоксифеном, от которых напрямую зависит выживаемость данной категории пациенток [3]. Актуальность данной проблемы не вызывает сомнений, поскольку на рак молочной железы приходится около 30% случаев рака у женщин, а отношение смертности к заболеваемости составляет 15% [19].

Несмотря на проводимую эндокринную терапию, примерно у 30% пациенток с раком молочной железы наблюдается рецидив заболевания в течение 15 лет после лечения, что указывает на широкую вариабельность клинического ответа на лечение тамоксифеном. Описано, что как негенетические (возраст, пол), так и генетические факторы влияют на высокую вариабельность ответа на тамоксифен.

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) одобрило два препарата для профилактики РМЖ у женщин из группы высокого риска: тамоксифен и ралоксифен. Указанные препараты уменьшают риск развития рака на 38% за 10 лет [20].

Несмотря на доказанные преимущества, использование тамоксифена часто ограничивается из-за нежелательных лекарственных реакций (НЛР). НЛР тамоксифена снижают качество жизни больных раком молочной железы и

неблагоприятно влияют на соблюдение режима лечения [21]. Наиболее распространенными нежелательными НЛР при приеме тамоксифена являются приливы, гинекологические симптомы (сухость влагалища, выделения из влагалища), депрессия, забывчивость, изменение сна, увеличение массы тела и снижение либидо [12, 13]. Кроме того, что на фоне адьювантной терапии рака молочной железы тамоксифеном – селективным модулятором эстрогеновых рецепторов (ЭР) - возрастает риск развития гиперплазии эндометрия (ГЭ), поскольку тамоксифен действует как антагонист ЭР на ткань молочной железы и как агонист на эндометрий [22].

Так как отсутствуют точные данные о морфодинамике развития рака эндометрия, изменения, которые предшествуют ему, усложняют его раннюю диагностику и рациональную терапию. По мнению большинства исследователей, фоновым состоянием эндометрия наиболее часто является гиперпластический эндометрий, в котором в условиях длительной гиперэстрогении могут возникать диспластические изменения. Существует мнение, что дисплазия эндометрия развивается в результате длительной гормонотерапии [22, 23]. В настоящее время особенно актуальна проблема гиперпластических процессов и рака эндометрия на фоне длительного приема тамоксифена, так как заболеваемость патологией эндометрия связана с продолжительностью приема тамоксифена [25].

Основными методами диагностики гиперплазии эндометрия при приеме тамоксифена являются: ультразвуковое исследование органов малого таза, взятие аспирата из полости матки с последующим цитологическим исследованием, гистероскопия, отдельное диагностическое выскабливание и морфологическая оценка полученного материала. Несмотря на низкую специфичность УЗИ при дифференциальной диагностике патологии эндометрия, развившуюся на фоне приема тамоксифена, она остается самым доступным и легко выполнимым исследованием. Следовательно, эхографию по-прежнему следует считать ведущим методом ранней диагностики патологии эндометрия у больных РМЖ [26].

По мнению ряда авторов наблюдение у акушера-гинеколога и регулярное проведение ультразвукового исследования органов малого таза показано только

женщинам, принимающим тамоксифен и находящимся в постменопаузе. Согласно консенсусу ESMO-ESGO-ESTRO у женщин в постменопаузе, принимающих тамоксифен, дополнительное обследование требуется только при обнаружении толщины эндометрия более 11 мм или при наличии кровянистых выделений из половых путей [27].

Согласно клиническим рекомендациям, одобренным Министерством здравоохранения Российской Федерации, прием тамоксифена и возраст старше 55 лет являются факторами риска развития рака тела матки [28]. Многие авторы выступают за проведение ежегодного скрининга путем проведения трансвагинального УЗИ. По данным литературы, 50% женщин, длительно получавших тамоксифен, испытывали какие-либо неблагоприятные эффекты в отношении эндометрия [29]. Тамоксифен удваивает риск развития рака эндометрия у женщин в постменопаузе, риск может быть и выше, и зависит от продолжительности приема препарата. Однако возможен скрининг пациенток с раком молочной железы на наличие аномалий эндометрия во время приема тамоксифена. Авторы предлагают начинать с оценки состояния эндометрия до начала приема тамоксифена с использованием трансвагинального УЗИ [1]. Бессимптомные женщины с нормальной толщиной эндометрия до лечения должны проходить ежегодный скрининг с помощью трансвагинальной сонографии через 2–3 года после начала приема тамоксифена. При утолщении эндометрия требуется проведение гистероскопии, так как единственным признаком при трансвагинальном УЗИ, позволяющим исключить гиперплазию эндометрия, является тонкое линейное М-эхо [29].

По данным Sinawat S. и коллег распространенность аномально утолщенного эндометрия (более 5 мм при трансвагинальном УЗИ) была значительно выше у пациенток, получавших тамоксифен (58,57% против 10,71%,  $P = 0,0001$ ). Пациентки, проходящие лечение тамоксифеном, имели относительный риск развития аномально утолщенного эндометрия равный 5,61 (95% ДИ = 2,65-11,86). Авторы утверждают, что существует реальная необходимость гинекологического наблюдения за такими пациентками для раннего выявления неопластических

изменений эндометрия, которые могут возникнуть в результате применения тамоксифена [30].

Важное исследование было проведено Soojeong Choi и коллегами в Южной Корее в период с 2010 по 2015 год [31]. В исследование было включено 60 545 женщин с раком молочной железы. У 140 (0,23%) пациенток развился рак эндометрия в течение периода исследования. Среди подгруппы с доброкачественными состояниями эндометрия отношение частоты инвазивных диагностических процедур к заболеваемости раком эндометрия было выше у лиц моложе 40 лет, чем у лиц в возрасте 60 лет и старше. Таким образом, молодые женщины, перенесшие рак молочной железы, с доброкачественными заболеваниями эндометрия, ассоциированными с приемом тамоксифена, имеют более высокий риск развития рака эндометрия, по сравнению с женщинами, не принимающими тамоксифен. С целью улучшения раннего выявления рака эндометрия и избежания ненужных инвазивных процедур наблюдение врачом — акушером-гинекологом должно быть адаптировано к риску рака эндометрия у молодых женщин, перенесших рак молочной железы. По мнению ряда авторов, больным РМЖ, получающим терапию тамоксифеном, кроме регулярного гинекологического наблюдения необходимо проводить ультразвуковой мониторинг за состоянием эндометрия [32].

Наиболее распространенными НЛР при приеме тамоксифена были приливы, которые, по данным литературы, возникали у 57.75% пациенток [33]. Имеется мало подробной информации, позволяющей предсказать, у кого будут возникать приливы при приеме тамоксифена, в какой момент и с какой интенсивностью они возникнут и / или предсказать, кто обратится за терапией [34].

До настоящего времени патофизиология приливов изучена не полностью. В 2000-х годах было доказано, что пульсативная секреция гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) модулируется субпопуляцией нейронов аркуатного ядра, экспрессирующих так называемые KNDу-нейроны: рецептор эстрогена альфа, кисспептин, рецептор к нейрокинину-3, динорфин, нейрокинин В [25]. Не так давно в исследованиях было показано, что кисспептин принимает непосредственное

участие в поддержании репродуктивной функции и является основным стимулятором синтеза гонадолиберина [35]. Секретия кисспептина соответствует пульсам секреции ГнРГ и ЛГ [36]. Группа KNDy-нейронов инфундибулярной области модулируют пульсативную секрецию ГнРГ и соответственно синтез ЛГ и ФСГ [37]. Эндогенный опиоидный пептид динорфин является супрессором синтеза ГнРГ, в то время как нейрокинин В - стимулятором [38] (Рисунок 1.1). При эстрогенодефиците KNDy-нейроны подвергаются соматической гипертрофии и в большом количестве производят РНК-транскрипты кисспептина и нейрокинаина В, в результате чего повышается концентрация ГнРГ и ЛГ [38, 39]. При изучении патогенеза приливов важным моментом является близкое расположение KNDy-нейронов к участкам мозга, отвечающими за терморегуляцию, например, к срединному преоптическому ядру, отвечающему за защиту от перегрева [41]. Именно связями KNDy-нейронов с преоптическими структурами, отвечающими на регуляцию температуры тела, и ГнРГ-нейронами объясняется взаимосвязь между приливами и пиками секреции лютеинизирующего гормона. Таким образом, опираясь на исследования последних лет, можно сделать вывод, что именно KNDy-нейроны играют ключевую роль в возникновении приливов у женщин с дефицитом эстрогенов [34, 41, 42].

При составлении прогностических моделей для расчета вероятности возникновения приливов Jorge-Aarón Rangel-Méndez и коллегами было выяснено, что генотип *CYP2D6* не является достоверным предиктором, однако генотипы других ферментов авторы не исследовали [33]. По данным Nynke G L Jager и коллег, не наблюдалось однофакторной связи между концентрацией активных метаболитов тамоксифена и частотой или тяжестью приливов во время лечения. Однако частота приливов может усугубляться более высокими концентрациями тамоксифена и его метаболитов в сыворотке крови у женщин в постменопаузе, у которых в анамнезе были приливы до лечения тамоксифеном [44].

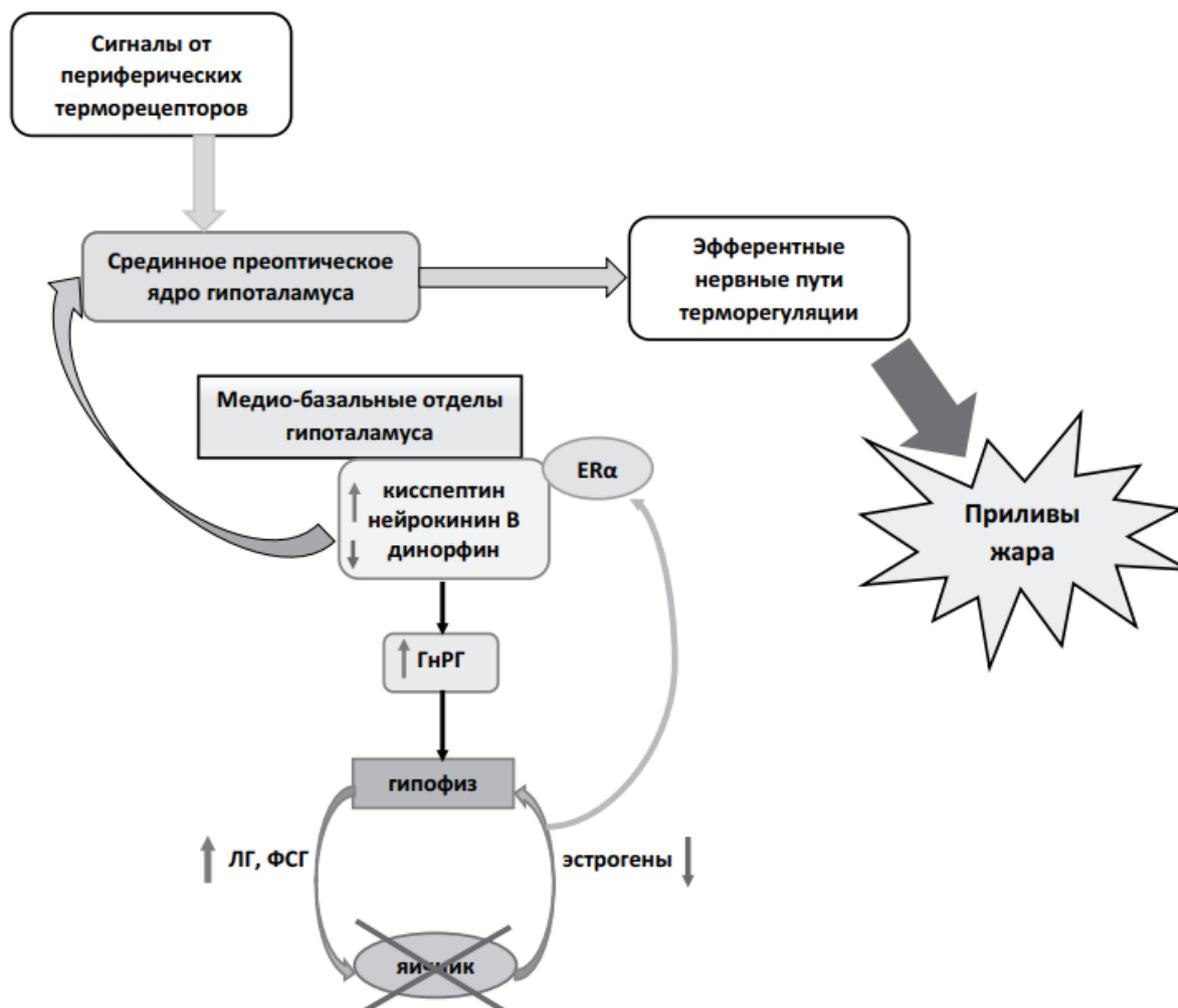


Рисунок 1.1 - Механизм обратной связи при выключении функции яичников и возможные пути генерации приливов жара [42]

Приливы, сексуальная дисфункция, увеличение веса, боли в костях и астения являются распространенными НЛР у пациенток, принимающих тамоксифен.

Рецепторы к эстрогенам широко представлены по всей центральной нервной системе. Поэтому при дефиците эстрогенов в головном мозге происходят значительные изменения на нейроэндокринном уровне, уменьшается объем мозга, количество нейронов и дендритов, нарушается функционирование нейротрансмиттеров [45]. В связи с этим пациентки в пери- и постменопаузе могут предъявлять жалобы на астению, снижение настроения и когнитивных функций, расстройства приема пищи, психологические нарушения [46]. Эстрадиол стимулирует синтез оксида азота и простаглицлина, обладающих

сосудорасширяющим действием. Эстрогеновые рецепторы обнаружены также на плазматических мембранах и митохондриях эндотелиальных и гладкомышечных клеток мозговых сосудов. Этим объясняется влияние эстрогенодефицита на кровообращение и, соответственно, функциональное состояние головного мозга [47]. В исследованиях было показано, что эстрогены могут снижать выраженность депрессии, возникающей при функциональном дефиците дофамина, серотонина и норадреналина в лимбической системе. Результаты медикаментозной терапии депрессии имели статистически достоверную связь с концентрацией эстрадиола в крови. Через шесть недель терапии у женщин в репродуктивном периоде было отмечено более выраженное снижение проявлений депрессии, чем у женщин в постменопаузе [48].

Тамоксифен и другие препараты гормональной терапии могут вызывать боли в костях и суставах в качестве нежелательной лекарственной реакции. Боль может серьезно повлиять на качество жизни пациенток, получающих эндокринную терапию для лечения рака молочной железы, положительного по рецепторам к эстрогенам. Управление болью в костях и другими НЛР тамоксифена имеет решающее значение для продолжения эндокринотерапии в течение положенных пяти или более лет [49]. Большинство женщин, испытывающих боли в костях и суставах, сообщают о скованности и боли после пробуждения в руках, бедрах, спине, коленях, ступнях и плечах. Пациентки отмечают, что боль затрудняет выполнение повседневных дел и задач, связанных с работой [50]. Эстрогенодефицит может стать одной из причин формирования хронической боли, связанной с патологией скелетно-мышечной системы. Самое большое число случаев выявления этого синдрома у женщин приходится на возраст 45-50 лет, что косвенно может говорить о патогенетической связи возникновения скелетно-мышечной боли и снижения уровня эстрогенов [51]. В 2008 году было проведено ретроспективное исследование АТАС (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination, n=5433), в котором сравнивались эффективность и безопасность анастрозола и тамоксифена, обладающих антиэстрогенной активностью.

Появление скелетно-мышечных болей было отмечено у 36,5 и 30,9% пациенток, принимающих анастрозол и тамоксифен, соответственно ( $p < 0,0001$ ) [52].

Данные научной литературы относительно взаимосвязи минеральной плотности костной ткани (МПК) и приема тамоксифена противоречивы. В исследованиях с участием пациенток с РМЖ в пременопаузе, принимавших тамоксифен, МПК прогрессивно снижалась в течение 3-летнего периода наблюдения, то есть прием тамоксифена был связан со значительной потерей костной массы у пациенток после адъювантной химиотерапии, не находящихся в постменопаузе [53]. На основании этих исследований в рекомендациях Американского общества клинической онкологии (ASCO) предписано проводить скрининг состояния МПК каждые 2 года у женщин в пременопаузе, получающих тамоксифен [54]. Однако согласно опубликованным в 2020 году результатам общенационального ретроспективного когортного исследования, проведенного в Южной Корее, в которое были включены 47649 пациенток, обнаружилось, что тамоксифен не связан с повышенным риском развития остеопороза и остеопоротических переломов у пациенток с РМЖ. В общей популяции тамоксифен был достоверно связан со снижением риска развития остеопороза и остеопоротических переломов. Таким образом, прием тамоксифена не влиял на риск развития остеопороза (ОШ 1,24; ДИ 0,85–1,82) и остеопоротических переломов (ОШ 8,15; ДИ 0,36–186,70) у пациенток моложе 40 лет. Однако в группе 40-49 лет тамоксифен значительно снижал риск развития остеопороза (ОШ 0,74; ДИ 0,65–0,84) и остеопоротических переломов (ОШ 0,49; ДИ 0,31–0,76) [55].

Нарушения взаимодействия кишечника и мозга, такие как синдром раздраженного кишечника и функциональная диспепсия, более распространены у женщин, чем у мужчин, в соотношении 2:1 [56]. Половые гормоны могут влиять на периферические и центральные регуляторные механизмы оси мозг-кишечник, участвующие в патофизиологии синдрома раздраженного кишечника, способствуя изменениям висцеральной чувствительности, моторики, барьерной функции кишечника и иммунной активации слизистой оболочки кишечника. Все больше признаются гендерные различия в реакции на стресс гипоталамо-гипофизарно-

надпочечниковой системы и вегетативной нервной системы, нейроиммунных взаимодействиях, запускаемых стрессом, а также взаимодействиях эстрогенов с сигнальными системами серотонина и кортикотропин-рилизинг-фактора. Известно, что эстроген и прогестерон подавляют сокращение гладких мышц. [57]. Также появляется концепция «микрогендерома», связанная с потенциальной ролью модуляции половыми гормонами микробиоты кишечника [58]. Убедительные данные указывают на гендерные различия в эпидемиологии, симптоматике, патофизиологии и результатах лечения функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника. Значительные различия между пациентами женского и мужского пола в отношении симптоматики и коморбидности с другими хроническими болевыми синдромами и психическими расстройствами, а также различия в эффективности серотонинергических препаратов подтверждают необходимость более гендерно-ориентированного терапевтического подхода [59].

Значительные колебания уровня эстрогена и прогестерона во время перименопаузы могут вызвать усиление симптомов функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника. Во время менопаузы уровень эстрогенов снижается, а уровень кортизола повышается. Исследования взаимосвязи между синдромом раздраженного кишечника и менопаузой дали неоднозначные результаты [59, 60].

Низкий уровень эстрогенов является фактором риска развития функциональной диспепсии (ФД) [62]. Несколько доклинических исследований продемонстрировали важную роль эстрогена в патофизиологии вызванных стрессом изменений желудочно-кишечного тракта, особенно посредством спинальной регуляции серотонина, усиления экспрессии NMDA и рецепторов эстрогена [63]. Эстрогены осуществляют свое действие через эстрогеновые рецепторы  $\alpha$ ,  $\beta$  и рецептор эстрогена, связанный с G-белком. В зависимости от модели и состояния воспаления агонисты этих рецепторов вызывают про- или антиноцицептивный эффект. В желудочно-кишечном тракте они связаны с висцеральной болью, моторикой и воспалением [63, 64].

Однако роль половых гормонов в регуляции функции желудочно-кишечного тракта до сих пор четко не изучена. Влияние стресса на барьерную функцию кишечника сложны, а роль половых гормонов противоречивы. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения этой роли [60].

Не следует недооценивать снижение качества жизни пациента (часто в течение нескольких лет) из-за упомянутых выше НЛР при приеме тамоксифена [9]. Частота прекращения приема пероральной адъювантной эндокринной терапии варьируется от 31% до 73% после 5 лет лечения, что неминуемо ведет к увеличению количества рецидивов РМЖ и сокращению длительности жизни пациенток, выживших после РМЖ [2, 8].

Жалобы на НЛР во время приема тамоксифена часто недооцениваются и не принимаются во внимание во время последующих консультаций, когда основное внимание обычно уделяется риску рецидива заболевания [66]. НЛР, вызванные химиотерапией, как правило, легче переносятся пациентами и врачами, поскольку период адъювантного или неадъювантного лечения короткий, а НЛР преимущественно обратимы. Напротив, пациентам предлагается принимать адъювантную эндокринную терапию в течение 5 или 10 лет, в течение которых существует постоянный потенциал развития НЛР. Проактивное лечение симптомов является важным элементом ухода за выжившими после РМЖ и позволяет обеспечить пациентам наилучшие результаты лечения наряду со сложным балансом переносимости, приверженности лечению и качества жизни [9].

В работе, анализирующей важность эндокринной терапии, Chlebowski и коллеги подчеркнули необходимость хорошей приверженности лечению (определяемой как  $> 80\%$ ) для достижения более низкой частоты рецидивов [67]. Chigwin и коллеги сообщили об ухудшении клинического исхода среди групп с более низкой приверженностью к лечению (ОР: 1,61; 95% ДИ 1,08–2,38; значение  $p$ : 0,02). В большинстве случаев НЛР были основной причиной низкой приверженности к терапии [68].

НЛР эндокринной терапии необходимо регулярно оценивать во время консультаций, поскольку существуют методы, позволяющие взять их под контроль

или устранить. Это имеет решающее значение для повышения приверженности лечению и качества жизни во время адъювантной эндокринной терапии. При выборе вмешательства для контроля этих симптомов, вероятно, больше шансов на достижение положительного эффекта будет иметь индивидуальный подход, например, использование системы поддержки принятия врачебных решений на основе математического моделирования. Наличие и степень тяжести конкретных нежелательных лекарственных реакций, а также их влияние на повседневную жизнь следует оценивать во время консультаций и сопоставлять с ожиданиями пациента.

## **1.2. Особенности метаболизма тамоксифена**

### **1.2.1. Роль I фазы метаболизма тамоксифена**

Тамоксифен (ТАМ) относится к препаратам со сложным метаболизмом. В первой фазе метаболизм тамоксифена происходит с участием ферментов цитохрома P450 (Рисунок 1.2).

Тамоксифен метаболизируется в его первичные метаболиты, такие как N-десметил-тамоксифен (NDM-тамоксифен) и 4-гидрокси-тамоксифен. После этого происходит второе превращение его первичных метаболитов в активный метаболит 4-гидрокси- N -десметилтамоксифен (эндоксифен) [69].

Превращение тамоксифена в N-десметил-тамоксифен происходит преимущественно благодаря CYP3A4 и CYP3A5, меньший вклад вносят такие ферменты как CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, CYP2C9, CYP2C19 и CYP2D6 [70]. Затем N-десметил-тамоксифен с помощью CYP2D6 превращается в эндоксифен. Еще один путь метаболизма тамоксифена под действием CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9, CYP2B6 начинается с превращения в 4-ОН-тамоксифен, который затем с помощью CYP3A4/5 превращается в эндоксифен [71]. Таким образом, с помощью CYP2D6 образуются эндоксифен и 4-ОН-тамоксифен, два наиболее активных метаболита тамоксифена, но активность многих ферментов влияет на метаболизм тамоксифена [5].

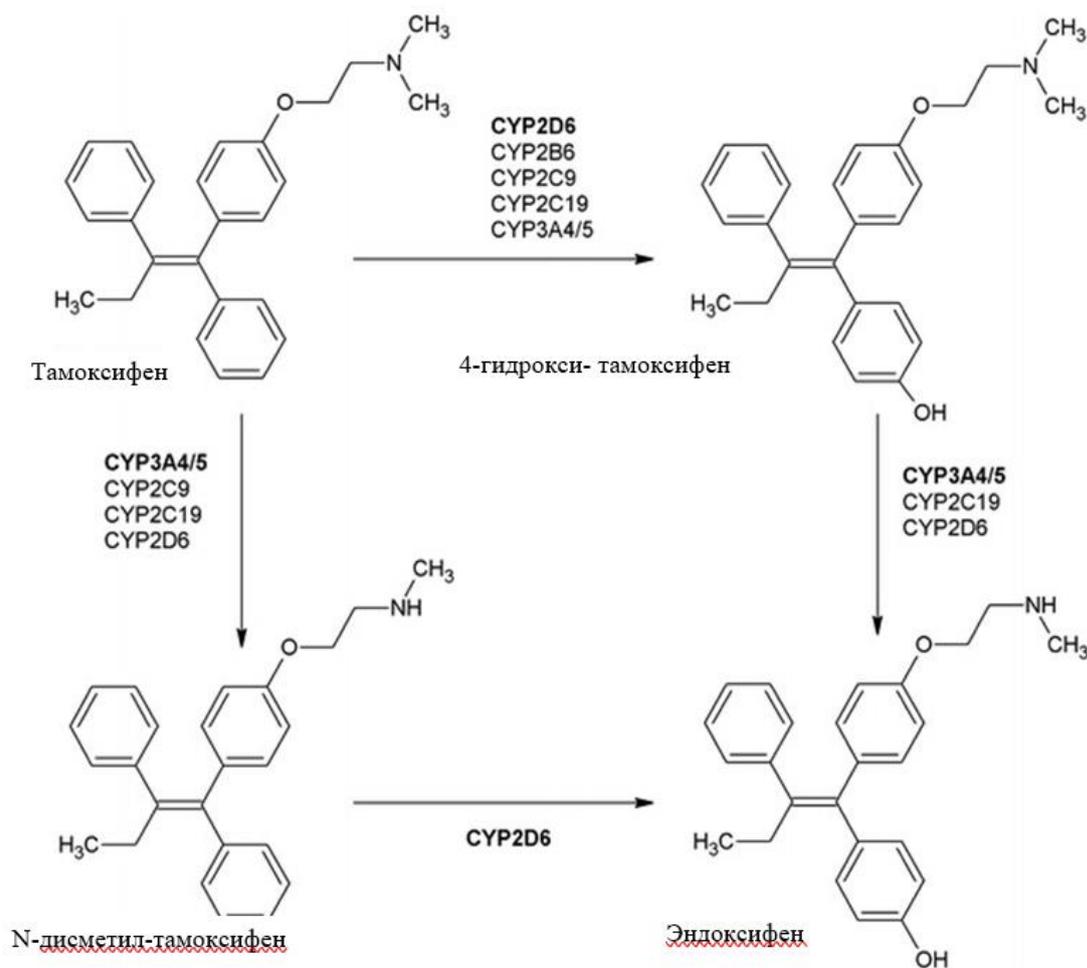


Рисунок 1.2 - Схема I фазы метаболизма тамоксифена [72]

### 1.2.2. Роль II фазы метаболизма тамоксифена

Тамоксифен и его метаболиты подвергаются реакциям конъюгации II фазы (Рисунок 1.3), а именно сульфатированию и глюкуронидированию. Однако в немногих исследованиях изучалась роль сульфотрансфераз (SULT) и глюкоронилтрансфераз (UGT) – ферментов второй фазы [73].

Ферменты сульфотрансферазы - семейство ферментов печени, которые участвуют в детоксикации эндогенных соединений и ксенобиотиков. Эти ферменты катализируют перенос сульфонильной группы на нуклеофильные группы, увеличивая растворимость соединений и облегчая их удаление из организма.

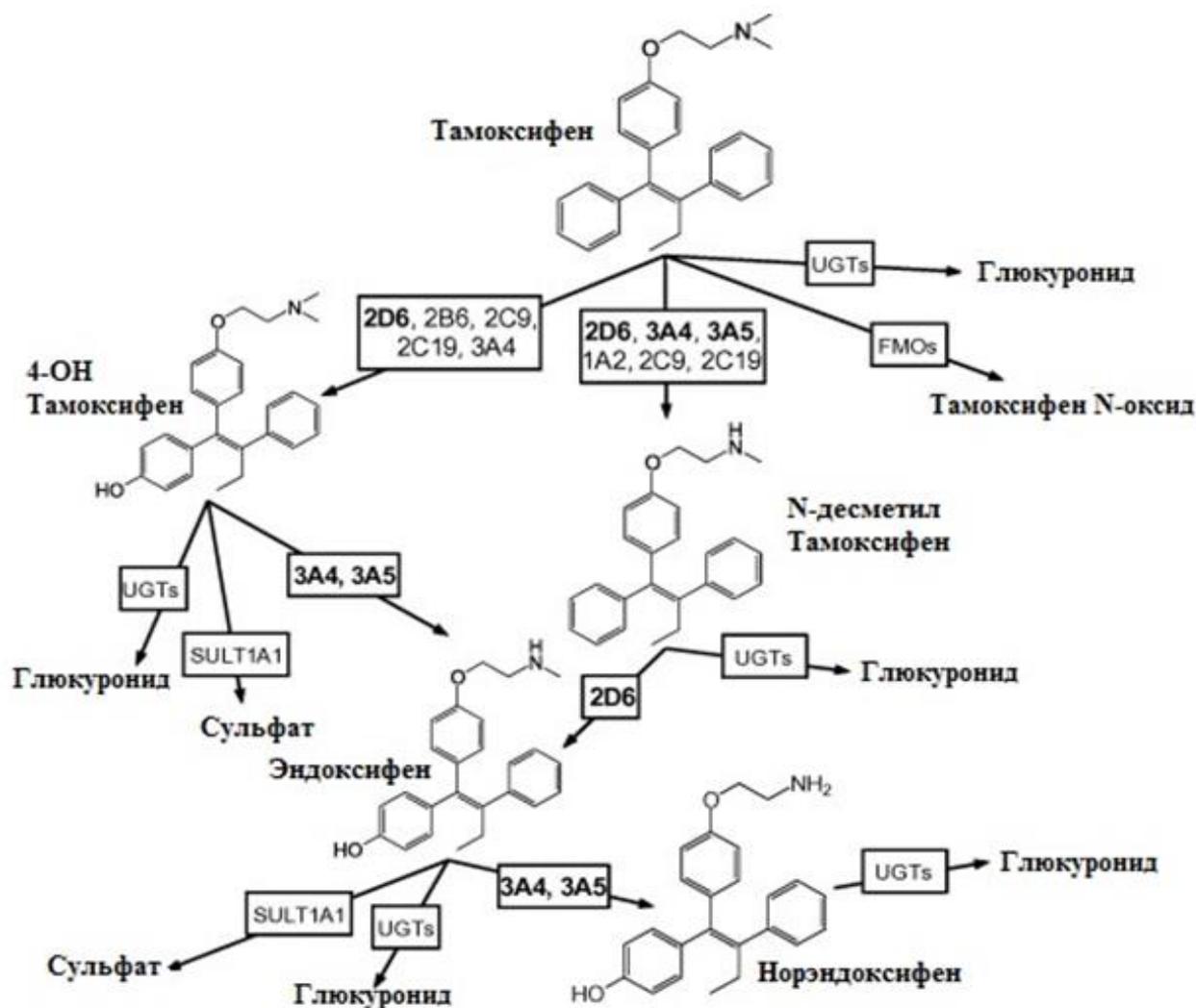


Рисунок 1.3 - Схема II фазы метаболизма тамоксифена [74]

*Примечания:* SULT – ферменты группы сульфотрансферазы; UGT – ферменты группы глюкуронилтрансферазы.

Считается, что сульфатирование соединения делает его неактивным, так как сульфатированные молекулы являются плохими лигандами для эстрогенового рецептора. Тем не менее, в данной литературе представлена противоречивая информация [75]. В 2015 г. опубликованы результаты крупнейшего исследования, цель которого – идентификация цитозольных сульфотрансфераз, сульфатирующих афимоксифен и эндоксифен (два активных метаболита тамоксифена), ралоксифен, фульвестрант.

По результатам исследования выявлено, что:

- Не обладают значимой активностью при метаболизме селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов семь семейств (SULT6B1, SULT4A1, SULT1C3, SULT1B2, SULT1C2, SULT2B1a, SULT2B1b) из 13 известных;
- Проявляют значимую активность по отношению ко всем препаратам группы селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов два семейства (SULT1A1 и SULT1C4) из оставшихся шести семейств SULT;
- Проявляют более слабую сульфатирующую активность по отношению к некоторым тестируемым препаратам четыре семейства (SULT1A2, SULT1A3, SULT1E1 и SULT2A1) [76].

В 2013 году учеными из Испании было проведено исследование, доказывающее взаимосвязь между генотипами SULT1A1, SULT1A2, SULT1E1 и уровнем метаболитов тамоксифена у пациенток с РМЖ, положительным по эстрогеновым рецепторам. Оказалось, что пациенты с полиморфными вариантами SULT1A2\*2 и SULT1A2\*3 имеют достоверно более высокие уровни 4-гидрокситамоксифена ( $p=0,025$ ) и эндоксифена ( $p=0,006$ ) в плазме [77]. Полученные результаты могут свидетельствовать о поддержании достаточных уровней активных метаболитов тамоксифена у носителей описанных аллелей, но при этом одновременно о более высоких рисках развития гиперплазии эндометрия и других НЛР на фоне приема тамоксифена.

Роль ферментов второй фазы метаболизма тамоксифена, а именно сульфотрансфераз и глюкоронилтрансфераз (Рисунок 1.2), изучалась лишь в немногих исследованиях [74]. Возможно, именно ферменты второй фазы метаболизма тамоксифена могут быть тем самым недостающим звеном в изучении вариабельности клинического ответа на тамоксифен. Однако в нашем исследовании мы сделали упор на изучение полиморфных вариантов генов ферментов первой фазы метаболизма тамоксифена, а также полиморфного маркера гена *ABCB1 3435* (C3435T), кодирующего транспортный белок гликопротеина-P, как на наиболее изученные.

### 1.3. Поиск генов-кандидатов для использования в клинической практике

Важным фактором, предрасполагающим к возникновению НЛР, в том числе гиперплазии эндометрия, при приеме тамоксифена выступает фармакогенетика. Различия в генах, кодирующих ферменты *CYP2D6*, *CYP2C9* и *CYP2C19*, а именно, *CYP2D6\*4*, *CYP2C9\*2*, *CYP2C9\*3*, *CYP2C19\*2*, *CYP2C19\*3*, а также полиморфного маркера гена *ABCB1 3435* (C3435T), кодирующего транспортный белок гликопротеина-P, могут быть основным фактором предрасположенности к возникновению НЛР при приеме тамоксифена, что в свою очередь приводит к снижению приверженности пациенток терапии [78].

Среди генетических факторов наиболее изученным фактором была вариация гена *CYP2D6*, кодирующего метаболический фермент печени *CYP2D6*. Хотя он присутствует почти во всех метаболических превращениях тамоксифена, однако *CYP2D6* является единственным ферментом, который превращает N-дисметил-тамоксифен в эндоксифен. Поэтому *CYP2D6* считается критическим ферментом метаболизма тамоксифена [79]. «*CYP2D6*/тамоксифен» был признан второй по важности парой «ген/тип препарата» согласно опросу, проведенному членами Американского общества клинической фармакологии и терапии в 2010 г., что указывает на важность генотипа *CYP2D6* в опосредовании терапевтических эффектов тамоксифена [80].

Во многих исследованиях были проанализированы клинические последствия генотипа *CYP2D6* и его взаимосвязь с эффективностью тамоксифена, описана важность генотипирования по *CYP2D6* из-за худшего клинического исхода среди пациенток с отсутствием или пониженной ферментативной активностью фермента *CYP2D6* [81–83], однако другие авторы не смогли найти такую связь [3, 83].

Ввиду разноречивых данных исследований, NCCN (National Comprehensive Cancer Network) и ASCO (American Society of Clinical Oncology) в настоящий момент не рекомендуют применять определение генотипа *CYP2D6* в рутинной клинической практике при назначении тамоксифена. Однако, уже существуют

рекомендации по выбору режима гормональной терапии, основанные на результатах генотипирования *CYP2D6*. Такие рекомендации были разработаны и опубликованы группой учёных из Голландии (Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG)). Из-за повышенного риска рецидива РМЖ при приеме тамоксифена авторы рекомендуют пациенткам в постменопаузе, которые относятся к группе медленных (PM) или промежуточных метаболитаторов (IM), назначать ингибиторы ароматазы [85].

Следует отметить, что существует множество исследований, демонстрирующих связь между генотипом *CYP2D6* и исходом лечения тамоксифеном, хотя *CYP2C9*, *CYP3A5* и другие ферменты также вносят вклад в метаболизм тамоксифена [4, 85].

Наиболее изученной является взаимосвязь между генотипом *CYP2D6* и клиническим ответом на терапию тамоксифеном. Günaldi M и соавт. в своем исследовании отмечают, что у медленных метаболитаторов происходит достоверное увеличение случаев гиперплазии эндометрия, а у быстрых метаболитаторов чаще диагностируется атрофия эндометрия ( $p=0,019$ ) [87]. Подобные результаты получили Dieudonné AS и соавт.: в их исследовании полиморфные варианты *CYP2D6*, характерные для медленных метаболитаторов, были ассоциированы с увеличением толщины эндометрия (более 5 мм) [88]. Однако другие исследования не подтвердили эту взаимосвязь [89].

Несмотря на то, что было проведено много исследований, посвящённых данному вопросу, пока нет ясного представления о влиянии различных полиморфных вариантов гена *CYP2D6* на эффективность и переносимость лечения тамоксифеном. Отсутствует единая точка зрения на значимость определения фенотипа *CYP2D6*. По мнению ряда авторов, это может иметь смысл при строгом отборе пациенток [90], с другой стороны, по данным опубликованного в 2013 году метаанализа [15] – это нецелесообразно. Однако, учитывая сложность метаболизма тамоксифена, можно заключить, что не только *CYP2D6* может влиять на исходы лечения, но и другие цитохромы наравне с ним [6].

Наибольшую роль в реакции гидроксилирования тамоксифена в 4-гидрокситамоксифен, а также в реакциях превращения 4-гидрокситамоксифена в эндоксифен и тамоксифена в Н-десметилтамоксифен играет фермент CYP2C19 [79, 91]. В исследовании Gjerde J и соавт. было показано, что отношение 4-ОН-ТАМ/тамоксифен находится в прямой зависимости от уровня метаболической активности фермента CYP2C19 ( $p=0,004$ ) [92]. В 2014 году был опубликован мета-анализ, посвящённый ассоциации полиморфных вариантов *CYP2C19* и выживаемости пациенток с РМЖ. Результаты мета-анализа показывают, что генотип *CYP2C19* связан с безболезненной выживаемостью (DFS) пациенток с РМЖ, получающих тамоксифен (OR 0,54; 95 % CI 0,34–0,84;  $p=0,013$ ). У пациенток с полиморфными вариантами *CYP2C19\*2* и *CYP2C19\*17* зарегистрировано увеличение безболезненной выживаемости [93].

Одним из самых важных ферментов в метаболизме лекарственных препаратов является CYP3A5. Аллели *CYP3A5\*3* и *CYP3A5\*6* ассоциированы со сниженной активностью ферментов, что, возможно, может приводить к снижению концентрации активных метаболитов ТАМ и, соответственно, снижению эффективности лечения при отсутствии значимых НЛР [72, 93]. Результаты исследований, касающихся этой темы, оказались противоречивы. По данным ряда авторов не обнаружено достоверной связи между носительством полиморфного варианта *CYP3A5\*3* и продолжительностью общей и безрецидивной выживаемости, а также с выраженностью приливов и других НЛР [90, 94]. Но мультивариантный анализ Wegman P и соавт. показал увеличение безрецидивной выживаемости у пациенток в постменопаузе, гомозигот по *CYP3A5\*3*, принимающих тамоксифен в течении 5 лет [96].

Ген *CYP3A5* имеет 25 полиморфных вариантов (аллели \*1-\*9), наиболее распространенный из которых - *CYP3A5\*3* [97]. По некоторым данным, при наличии полиморфного варианта *CYP3A5\*3* активность фермента снижена [98], что приводит к снижению концентрации активных метаболитов тамоксифена [72]. С другой стороны, в исследовании A.N. Tucker и соавт. обнаружено, что при наличии *CYP3A5\*3* не наблюдается снижения концентрации активных

метаболитов тамоксифена в крови по сравнению с носителями только дикого типа *CYP3A5*, а также не отмечается увеличения частоты нежелательных лекарственных реакций, таких как тошнота, приливы, депрессия, нарушения сна и т.д. [99]. По данным Burhan A. Khan и соавт. 2018 г., полиморфный вариант *CYP3A5*\*3/\*3 статистически значимо связан с метаболическими соотношениями 4-ОН-тамоксифен/тамоксифен ( $p=0,0216$ ) и эноксифен/тамоксифен ( $p=0,002$ ) [11].

Фермент *CYP2C9* способствует образованию первичных метаболитов тамоксифена - N-диметилтамоксифена и 4-гидрокситамоксифена, хотя и в меньшей степени, чем изоформы *CYP2D6* и *CYP3A5* [100]. Метаболическая активность *CYP2C9* может быть нормальной (\*1) или уменьшенной (\*2, \*3) [98]. Что касается фармакокинетики, то в исследованиях Teft и соавт. (не сообщалось о значениях  $p$ ) и Jin и соавт. ( $p>0,05$ ) не было обнаружено существенной разницы в средних концентрациях тамоксифена в плазме или его метаболитах между пациентами, имеющих два аллеля дикого типа, или носителями гетерозиготных, и/или гомозиготных вариантов аллелей *CYP2C9*\*2 и *CYP2C9*\*3 [100, 101]. Напротив, в некоторых исследованиях было обнаружено статистически значимое снижение концентрации активных метаболитов тамоксифена - 4-ОН-тамоксифена ( $p=0,0006$ ) и эноксифена ( $p=0,0024$ ) – у носителей аллелей *CYP2C9*\*2 и/или *CYP2C9*\*3 по сравнению с гомозиготными носителями дикого типа гена [81, 102]. Но, независимо от разницы в концентрациях 4-ОН-тамоксифена и эноксифена между различными полиморфными вариантами, о связи между генотипами и выживаемостью не сообщалась [103, 104].

В последних исследованиях по фармакогенетике тамоксифена обращается внимание не только на метаболические, но и на транспортные пути тамоксифена. Белок-переносчик ABCB1 (Рисунок 1.4) был идентифицирован как потенциальный маркер для прогнозирования НЛР, вызванных тамоксифеном [106]. В исследовании Kiyotani K, Mushiroda T, Imamura SK и др. изучалось совместное взаимодействие генотипа *CYP2D6* и *ABCB1* при терапии РМЖ и было обнаружено, что у промежуточных метаболитаторов по *CYP2D6*, которые являются носителями генотипа CC полиморфного варианта *ABCB1* C3435T, наблюдается повышенный

риск рецидива ( $p = 0,002$ ) [107]. В исследовании Sornom I, Sirachainan E, Chamnanphon M и коллег было показано, что пациенты, которые являются гетерозиготными носителями *ABCB1* C3435T, имели значительно более короткую безрецидивную выживаемость, чем пациенты с генотипом CC полиморфного варианта *ABCB1* C3435T ( $p = 0,041$  и  $p = 0,043$  соответственно) [108]. В исследовании Sona Argalacsova, Ondrej Slanar и коллег показана статистически достоверная взаимосвязь между полиморфным вариантом *ABCB1* 3435 rs1045642 и НЛР при приеме тамоксифена, но только для гинекологических и вазомоторных НЛР [109].

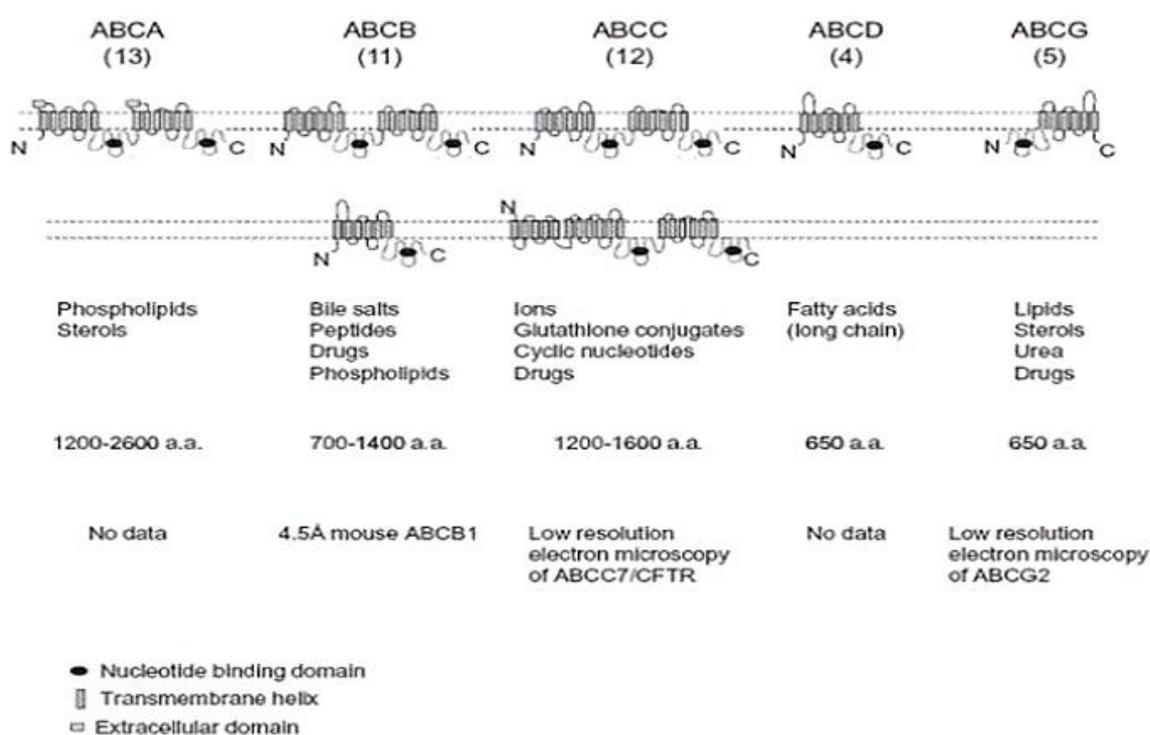


Рисунок 1.4 – Архитектура ABC-транспортеров человека. Показаны пять подсемейств человеческих белков ABC-транспортеров с числом генов, идентифицированным в человеческом геноме (в круглой скобке)[110]

Таким образом, самым исследованным полиморфным вариантом системы цитохрома P450 в настоящий момент является *CYP2D6*. Полиморфные варианты гена *CYP2D6* вносят основной вклад в изменчивость переносимости и эффективности тамоксифена, но они по-прежнему объясняют только около 39–42,3% варибельности концентраций эндоксифена. По этой причине генотипирование *CYP2D6* в текущей форме может быть слишком упрощенной

стратегией для персонализации лечения тамоксифеном [111]. Наглядной иллюстрацией этому может быть статья Савельевой М.И. и соавт. с описанием клинических случаев двух пациенток с люминальным РМЖ с похожими прогностическими характеристиками, но имеющих различные эффекты терапии тамоксифеном. У одной пациентки выявлены клинически значимые мутации генов *CYP2D6\*1/\*4* (промежуточный метаболитатор), *CYP3A5\*3/\*3* (по некоторым данным, может привести к недостаточному терапевтическому эффекту) и *CYP2C9\*2/\*3* (экспрессия фермента не изменена) *CYP2C19\*2/\*3* (экспрессия фермента не изменена). На момент исследования женщина принимала тамоксифен в течение 19 месяцев, изменение общего состояния на фоне приема препарата не отмечено. У второй пациентки не выявлен ни один из изучаемых полиморфных вариантов, соответственно, экспрессия ферментов и содержание активных метаболитов тамоксифена не изменено, а значит клинический эффект препарата выражен. В течение 1 месяца после начала приема тамоксифена женщина отметила появление ярко выраженных НЛР (боли в костях, астения, головокружения, приливы). Данные НЛР значительно снижали качество жизни пациентки, через 3 месяца было принято решение об отмене тамоксифена [112]. Таким образом, определение генетического профиля системы цитохромов P450 позволило частично объяснить вариабельность ответа на терапию тамоксифеном при сходных клинических и прогностических факторах. Авторы отмечают, что для более полного анализа необходимо проведение более масштабного исследования с длительным периодом наблюдения и определением концентрации активных метаболитов.

### **Заключение по главе 1**

Несмотря на разнородность исследований, все авторы отмечают зависимость концентрации активных метаболитов тамоксифена от генотипа *CYP2D6*. Однако генотип *CYP2D6* является лишь одним из факторов, влияющих на переносимость и эффективность терапии тамоксифеном. Необходимо дальнейшее исследование

других ферментов, таких как CYP3A5, CYP2C19, CYP2C9, белка ABCB1, а также их сочетанного влияния на концентрацию эндоксифена, переносимость препарата и исходы лечения.

Огромный вклад в эффективность терапии тамоксифеном вносит приверженность лечению. Возникновение нежелательных лекарственных реакций является основной причиной самопроизвольной отмены препарата пациентками, что неминуемо ведет к прогрессированию рака молочной железы. Однако в настоящий момент не разработаны алгоритмы наблюдения, не обозначены в полной мере факторы риска, увеличивающие вероятность возникновения нежелательных лекарственных реакций (НЛР) при приеме тамоксифена, возникновение которых неминуемо будет вести к снижению приверженности пациенток к терапии. Расходятся и мнения экспертов относительно диагностики и тактики ведения пациенток при выявлении гиперпластических процессов эндометрия.

Полное понимание влияния тех или иных ферментов метаболизма тамоксифена на концентрации активных метаболитов, переносимость препарата и исходы лечения позволит персонализировать лечение. Необходимо также учитывать и негенетические факторы, которые также могут изменить фармакокинетику и фармакодинамику тамоксифена, и на их основе рассчитать прогностические модели развития эстрогензависимых нежелательных лекарственных реакций на тамоксифен.

Ввиду обилия противоречивых данных необходимо проведение дальнейших крупных проспективных исследований и определение групп и факторов риска, а также составление алгоритмов по генотипированию и ведению пациенток с разной активностью ферментов метаболизма тамоксифена [6].

Таким образом, комплексный подход к оценке эстрогензависимых нежелательных лекарственных реакций на тамоксифен с учетом данных фармакогенетического тестирования и разработанные на основе этого прогностические модели, включающие как генетические, так и негенетические детерминанты, могут способствовать дальнейшему улучшению предсказания

индивидуального ответа на тамоксифен [69] и возможности разработки системы поддержки принятия решений врачом — акушером-гинекологом пациенток с РМЖ, находящихся на эндокринотерапии.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1. Общая характеристика исследования

Клиническая часть работы проводилась на кафедрах ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» (РМАНПО) Минздрава России: акушерства и гинекологии (зав. кафедрой - д.м.н., профессор Подзолкова Н.М.) и клинической фармакологии и терапии им. акад. Б.Е. Вотчала (зав. кафедрой - д.м.н., профессор, академик РАН Сычев Д.А.)

Фармакогенетическая часть работы (генотипирование пациенток по полиморфным вариантам) проводилась на базе НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (директор НИИ молекулярной и персонализированной медицины д.м.н., доцент Мирзаев К.Б., исполнитель: Созаева Ж.А.).

Проведение диссертационного исследования одобрено Комитетом по этике научных исследований ФГБОУ ДПО РМАНПО (Протокол №1 от 17.01.2017 г.; Протокол №2 от 21.12.2023 г.; Протокол №1 от 16.01.2024 г.) и проводилось в соответствии с законодательством РФ и международными нормативно-правовыми документами (Хельсинкская Декларация Всемирной Медицинской Ассоциации, 2013 год; Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005 41 «Надлежащая клиническая практика», 2005 год, Международные гармонизированные трехсторонние правила Надлежащей клинической практики, 1996 год).

Финансирование (определение однонуклеотидных генетических полиморфизмов методом аллель-специфической ПЦР в режиме реального времени): работа выполнена в рамках госзадания ЕГИСУ НИОКТР № 121110800062–6 «Новые фармакогенетические биомаркеры безопасности фармакотерапии некоторых социально значимых заболеваний».

Набор материала для исследования проводился в период 2017 - 2022 гг.

## 2.2. Дизайн исследования

Исследование, дизайн которого представлен на Рисунке 2.1, состоит из ретроспективной и проспективной частей. Первоначально было проведено ретроспективное эпидемиологическое исследование с оценкой распространённости и факторов риска развития НЛР при приеме тамоксифена, проводившееся в онкологических диспансерах г. Москвы (форма медицинской организации, предшествовавшая ЦАОП – центрам амбулаторной онкологической помощи в г. Москве).

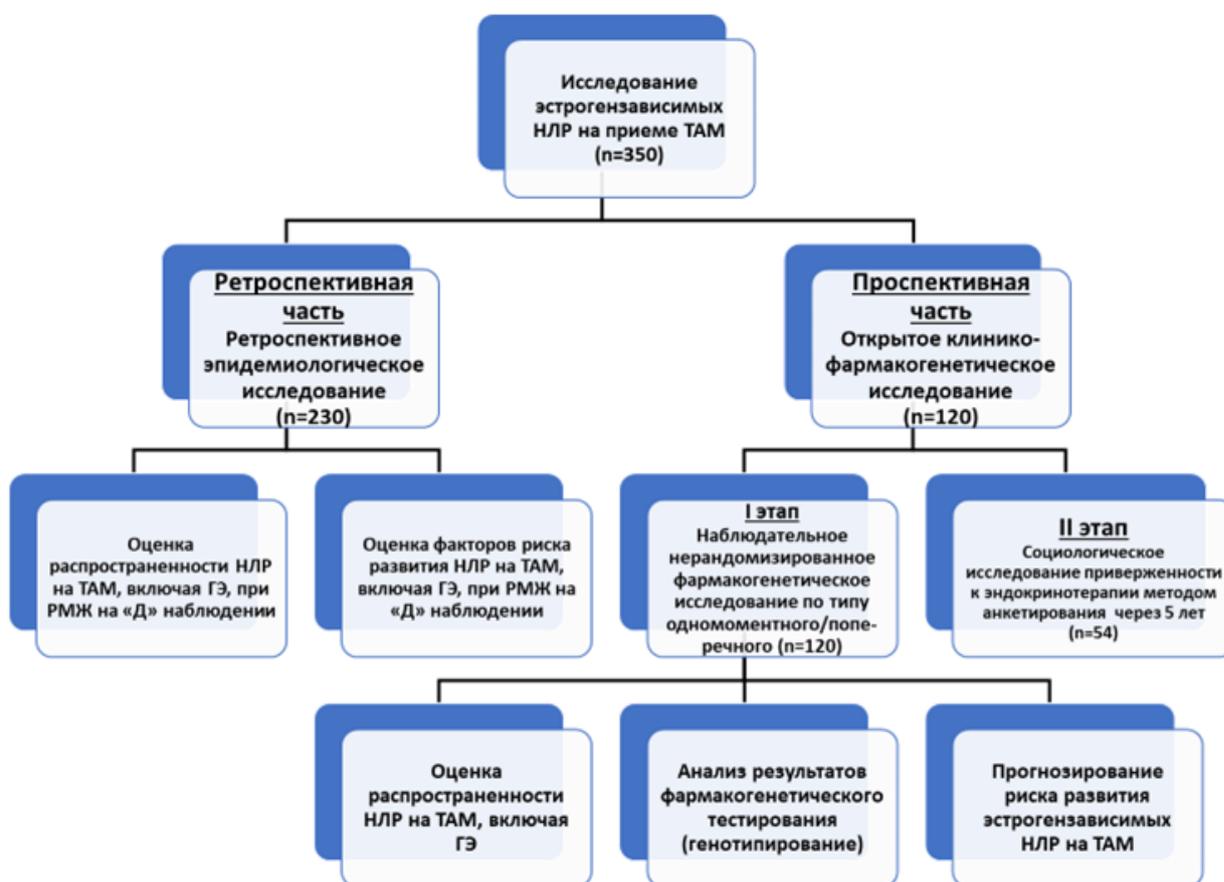


Рисунок 2.1 - Схема дизайна диссертационного исследования

Проспективное клинико-фармакогенетическое исследование состояло из двух этапов. I этапом было наблюдательное нерандомизированное фармакогенетическое исследование по типу одномоментного/поперечного, включающее оценку распространенности НЛР при приеме тамоксифена, фармакогенетическое тестирование и прогнозирование риска развития НЛР при

приеме ТАМ, проходившее на базе онкологической Клиники имени профессора Ю.Н. Касаткина (гл. врач – д.м.н., доцент Мищенко А.В.) и НИИ молекулярной и персонализированной медицины (руководитель – д.м.н., доцент Мирзаев К.Б.) ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

II этапом клинико-фармакогенетической части было социологическое исследование приверженности к эндокринотерапии ТАМ через 5 лет, проведенное с помощью анкетирования.

### **2.2.1. Дизайн ретроспективного клинико-эпидемиологического исследования**

Ретроспективно проанализированы амбулаторные карты 230 пациенток, состоящих на учете в районных онкологических диспансерах Москвы (в настоящий момент - в Центрах амбулаторной онкологической помощи (ЦАОП)) с диагнозом РМЖ на 08.08.2017, у которых оценивались такие факторы риска, как средний возраст, менопаузальный статус, индекс массы тела (ИМТ) и длительность терапии ТАМ.

Все пациентки, принимающие ТАМ, разделены на 2 группы: 1) женщины, у которых на фоне приема препарата выявлены ГЭ (исследуемая группа; n=30); 2) женщины без ГЭ (группа сравнения; n=90).

Для выявления факторов риска развития ГЭ при приеме тамоксифена дана сравнительная характеристика каждой из этих двух групп. Более старший возраст, менопаузальный статус, повышенный ИМТ, более длительная продолжительность применения ТАМ и наличие аномальных маточных кровотечений являются известными факторами риска развития РЭ у женщин, получавших ТАМ. Кроме того, все женщины как до, так и после менопаузы имеют повышенный риск развития полипов эндометрия, связанных с применением ТАМ, ввиду чего высказано предположение, что пациентки в постменопаузальном периоде, получавшие лечение более 2 лет, имеют более высокую частоту патологии эндометрия [32].

### 2.2.2. Дизайн фармакогенетического исследования

120 женщин с люминальным РМЖ I-III стадией, принимающие ТАМ в адъювантном режиме, были исследованы на наличие полиморфных вариантов *CYP2D6*, *CYP2C*, *CYP3A*: *CYP2D6\*4*, *CYP3A5\*3*, *CYP2C9\*2*, *CYP2C9\*3*, *CYP2C19\*2*, *CYP2C19\*3*, а также полиморфного маркера гена *ABCB1* (C3435T), кодирующего транспортный белок гликопротеина-P. Полиморфные варианты определялись с помощью метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени в НИЦ ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Материал исследования – буккальный эпителий (двукратный забор). Всеми участницами исследования перед взятием материала было подписано информированное добровольное согласие. В качестве источников медицинской информации использовались данные анамнеза и выписки из историй болезни, на основании которых заполнялись сводные таблицы. Далее проводилось сравнение полученных генетических данных в группах, в зависимости от наличия или отсутствия той или иной нежелательной лекарственной реакции при приеме тамоксифена: гиперплазия эндометрия, полипы эндометрия, аномальные маточные кровотечения, приливы, астения, боли в костях, диспепсия.

Результатом следующего этапа явилось построение 5 логистических функций, позволивших разработать прогностические модели для определения таких НЛР у пациенток, находящихся на эндокринотерапии ТАМ, как гиперплазия эндометрия, полипы эндометрия, АМК (комбинированная конечная точка); а также приливы, астения, боли в костях и диспепсия.

### 2.2.3. Дизайн социологического исследования

Обнаруженные нами достоверные ассоциативные связи между полиморфными вариантами генов ферментов метаболизма тамоксифена и возникновением НЛР при его приеме стали основанием для проведения

заключительного этапа исследования, целью которого была оценка приверженности к эндокринотерапии через 5 лет наблюдения и ее взаимосвязь с выявленными ранее ассоциированными полиморфными вариантами *CYP2D6*, *CYP3A5*, *CYP2C9* и *ABCB1*.

В социологическом исследовании, проведенном с помощью анкетирования, приняли участие 54 пациентки (45% участников фармакогенетического исследования) с РМЖ, ранее прошедшие фармакогенетический этап исследования. Анкета для пациенток содержала вопросы о частоте диспансерного наблюдения у врача-онколога и врача — акушера-гинеколога на протяжении 5 лет приема тамоксифена. Из-за малочисленности выборки в данном исследовании для подсчета различий использовались дельта проценты ( $\Delta\%$ ) в каждой группе сравнения с порогом различий в 5%. В проведенном ранее фармакогенетическом исследовании были получены достоверные ассоциации нежелательных лекарственных реакций с фармакогенетикой, что и использовалось нами при описании полученных данных социологического исследования.

## **2.3. Материалы исследования**

### **2.3.1. Критерии включения и невключения в исследования**

Всего в исследование были включены 350 пациенток, находящихся на эндокринотерапии тамоксифеном и удовлетворяющие критериям включения/невключения:

- Ретроспективное исследование в онкологических диспансерах г. Москвы (в настоящий момент - Центрах амбулаторной онкологической помощи) - 230 чел.
- Проспективное клинико-фармакогенетическое исследование – 120 чел. (Приложение А), из которых в социологическом исследовании приняло участие – 54 чел.

Критерии включения:

1. Гистологически подтвержденный диагноз рака молочной железы, положительный по экспрессии рецепторов к эстрогенам (C50.4 по МКБ-10);
2. Прием тамоксифена в дозе 20 мг/сут;
3. Диагноз установлен не ранее 2007 года;
4. Получение информированного добровольного согласия на участие в исследовании;
5. Дополнительно для ретроспективного исследования: диспансерное наблюдение у онколога г. Москвы.

Критерии невключения:

1. Тяжелая печеночная или почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин);
2. Тяжелые соматические заболевания в стадии декомпенсации;
3. Любые формы нарушения сознания;
4. Наличие беременности и периода лактации;
5. Отказ от подписания информированного добровольного согласия или отказ от продолжения участия в исследовании, оформленные в письменной форме.

### **2.3.2. Ретроспективное исследование**

В ретроспективном исследовании приняли участие 230 пациенток с РМЖ. Тамоксифен был назначен 120 женщинам (52,17%), ингибиторы ароматазы – 99 женщинам (43,0%), данные о варианте гормонотерапии отсутствовали у 11 женщин (4,78%).

В общей группе (n=230) средний возраст составил  $68,87 \pm 12,77$  лет. Средняя длительность заболевания (на 08.08.2017):  $28,19 \pm 20,23$  месяцев. Пациентки в постменопаузе 70,87% (163 человек). По стадиям РМЖ данная группа пациенток распределилась следующим образом: 1a – 31,74% (73 человека), 1b – 0%, 2a – 25,22% (58 человек), 2b – 18,7% (43 человека), 3a – 9,13% (21 человек), 3b – 10,87% (25 человек), 4 – 4,34% (10 человек). Хирургическое лечение было проведено у

90,43% (208 человек), хирургическое лечение не проводилось – 5,65% (13 человек), нет данных – 3,92% (9 человека). Химиотерапия: проводилась – 76,52% (176 человек), не проводилась – 15,22% (35 человек), нет данных – 8,26% (19 человек). Лучевая терапия: проводилась – 34,78% (80 человек), не проводилась – 33,47% (77 человек), данных нет – 31,75% (73 человек).

Была проанализирована частота развития ГЭ у женщин при приеме ТАМ, а также изучены предполагаемые факторы риска.

Среди пациенток, принимавших тамоксифен (n=120), у 30 женщин (25%) было известно о наличии ГЭ, но у 1 женщины (0,83%) ГЭ были выявлены до назначения тамоксифена, а у 5 женщин (4,17%) не удалось однозначно установить дату выявления патологии эндометрия. ТАМ влияет на обмен эстрогенов, за счет чего может активизировать развитие уже имеющихся, но не диагностированных ГЭ. По этой причине все женщины, независимо от времени выявления патологии эндометрия, были включены в исследование.

Все пациентки, принимающие ТАМ, были разделены на 2 группы: 1) женщины, у которых на фоне приема препарата были выявлены ГЭ (исследуемая группа, n=30), и 2) женщины без ГЭ (группа сравнения, n=90). Для выявления факторов риска развития ГЭ при приеме ТАМ дана сравнительная характеристика каждой из этих двух групп.

### 2.3.3. Фармакогенетическое исследование

В фармакогенетическом исследовании всего приняло участие 120 пациенток. Обобщенные демографические и клинические данные исследуемой группы пациенток представлены в Таблице 2.1.

Таблица 2.1 - Обобщенные демографические и клинические данные исследуемой группы пациенток (n=120)

Показатель, единицы измерения	Значение
<b>Общедемографические данные</b>	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Me (Q1-Q3)	24 (21,8-27,3)

Продолжение Таблицы 2.1

<b>Показатель, единицы измерения</b>	<b>Значение</b>
<b>Общедемографические данные</b>	
Набор массы, n (%)	35 (29,2)
Снижение массы, кг, Me (Q1-Q3)	0 (0-0)
Снижение массы, n (%)	5 (4,2)
<b>Гинекологический статус</b>	
Менархе, Me (Q1-Q3)	13 (12-14)
Количество беременностей, Me (Q1-Q3)	2 (1-4)
Количество родов, Me (Q1-Q3)	1 (1-2)
Количество выкидышей, Me (Q1-Q3)	0 (0-0)
Наличие выкидыша в анамнезе, n (%)	24 (20)
Количество аборт, Me (Q1-Q3)	0 (0-2)
Наличие аборта в анамнезе, n (%)	57 (47,5)
Аномальные маточные кровотечения (АМК), n (%)	15 (12,5)
Прием гозерелина, n (%)	78 (65)
Постменопауза, n (%)	56 (46,7)
<b>Статус эндометрия</b>	
М-эхо, Me (Q1-Q3)	4,7 (3-7)
Гиперплазия эндометрия, n (%)	24 (20)
Полип эндометрия, n (%)	13 (10,8)
<b>Мутационный статус</b>	
BRCA 1, n (%)	7 (5,8)
BRCA 2, n (%)	6 (5)
СНЕК 2, n (%)	11 (9,2)
BRCA 1, 2, n (%)	2 (1,7)
BRCA 1 и СНЕК 2, n (%)	3 (2,5)
BRCA 2 и СНЕК 2, n (%)	3 (2,5)
Ki 67, Me (Q1-Q3)	25 (16-43)
<b>TNM</b>	
T, Me (Q1-Q3)	2 (1-2)
N, Me (Q1-Q3)	1 (0-1)
M, Me (Q1-Q3)	0 (0-0)
T <sub>is</sub> , n (%)	1 (0,8)
T <sub>1</sub> , n (%)	50 (41,7)
T <sub>2</sub> , n (%)	51 (42,5)
T <sub>3</sub> , n (%)	10 (8,3)
T <sub>4</sub> , n (%)	8 (6,7)
N <sub>0</sub> , n (%)	58 (48,3)
N <sub>1</sub> , n (%)	43 (35,8)
N <sub>2</sub> , n (%)	8 (6,7)

Продолжение Таблицы 2.1

<b>Показатель, единицы измерения</b>	<b>Значение</b>
<b>Общедемографические данные</b>	
N <sub>3</sub> , n (%)	11 (9,2)
M <sub>x</sub> , n (%)	2 (1,6)
M <sub>0</sub> , n (%)	118 (98,3)
M <sub>1</sub> , n (%)	0 (0)
<b>Методы проведенного лечения</b>	
Хирургическое лечение, n (%)	117 (97,5)
Лучевая терапия, n (%)	86 (71,7)
Химиотерапия, n (%)	90 (75)
<b>Исходы лечения</b>	
Без прогрессирования, n (%)	118 (98,3)
Прогрессирование, n (%)	2 (1,7)
<b>Прием ТАМ</b>	
Длительность приема ТАМ, Ме (Q1-Q3), дней	379,5 (146,5-661,5)
Перерыв приема ТАМ, n (%)	2 (1,7)
<b>Нежелательные лекарственные реакции на терапии ТАМ</b>	
Прекращение/нерегулярность менструаций, n (%)	47 (39,2)
Приливы, n (%)	72 (60)
Боли в костях, n (%)	40 (33,3)
Диспепсия, n (%)	19 (15,8)
Астения, n (%)	45 (37,5)
Тромбозы, n (%)	3 (2,5)

## 2.4. Методы исследования

### 2.4.1. Общеклинические методы

Согласно разработанному дизайну всем пациенткам проводилось общеклиническое исследование, включающее опрос, оценку медицинской документации (истории болезни, листов назначений), забор материала для фармакогенетического исследования и анкетирование.

## 2.4.2. Специальные методы

### Социологическое исследование, проведенное с помощью анкетирования

Анкетирование для оценки нежелательных лекарственных реакций ТАМ (личное собеседование с заполнением опросного листа при проведении фармакогенетического тестирования; анкетирование через 5 лет наблюдения). Анкета для пациенток содержала вопросы о частоте диспансерного наблюдения у врача-онколога и врача — акушера-гинеколога на протяжении 5 лет приема тамоксифена.

Таблица 2.2 - Анкета для пациенток, принимающих участие в социологическом исследовании

Вопрос	Ответ
1. В настоящее время Вы находитесь в состоянии ремиссии?	_____ ДА _____ НЕТ
2. В настоящее время у Вас рецидив заболевания?	_____ ДА _____ НЕТ
3. Если сейчас Вы в ремиссии, то за время наблюдения (5 лет) был ли рецидив заболевания?	_____ ДА _____ НЕТ
4. Если Вы ответили ДА на вопрос №3, то сколько раз был рецидив за этот период?	_____ 1 раз _____ >1
5. Продолжаете ли Вы прием препарата тамоксифен?	_____ ДА _____ НЕТ
6. Если Вы ответили ДА на вопрос №3, то был ли рецидив на фоне приема препарата тамоксифен?	_____ ДА _____ НЕТ
7. Сколько раз за 5 лет наблюдения обращались к онкологу?	
8. Сколько раз за 5 лет наблюдения обращались к гинекологу?	
9. Регулярно ли (не менее 1 раз в год) проходили гинекологический осмотр, УЗИ-органов малого таза?	_____ ДА _____ НЕТ

## Продолжение Таблицы 2.2

Вопрос	Ответ
10. Если проходили осмотр у гинеколога (включая УЗИ-органов малого таза) за эти 5 лет, то кто Вас к нему направлял? - по направлению онколога - по собственной инициативе	 _____ ДА _____ НЕТ _____ ДА _____ НЕТ
11. Если Вы ответили ДА, то продолжаете принимать тамоксифен: - регулярно в той же дозе - регулярно в сниженной дозе - нерегулярно (периодически пропускаете прием)	 _____ ДА _____ НЕТ _____ ДА _____ НЕТ _____ ДА _____ НЕТ
12. Если Вы прекратили прием тамоксифена (ответили НЕТ на вопрос №9), то по причине: - замены на другой препарат (ингибитор ароматазы)? - самопроизвольного отказа (не хотите принимать)? - плохой переносимости препарата? - из-за побочных эффектов препарата? - окончания периода лечения (10 лет)?	 _____ ДА _____ НЕТ _____ ДА _____ НЕТ _____ ДА _____ НЕТ _____ ДА _____ НЕТ _____ ДА _____ НЕТ
13. Удовлетворены ли Вы регулярностью диспансерного наблюдения у врача-специалиста: - онколога? - акушера-гинеколога?	 _____ ДА _____ НЕТ _____ ДА _____ НЕТ

### 2.5. Методика генотипирования

Исследования проводились на базе НИИ молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Биологическим материалом для экстракции геномной ДНК являлся буккальный эпителий, забор которого осуществлялся с внутренней поверхности щеки стерильной ватной палочкой. Образцы хранились при температуре -20°C до момента экстракции ДНК. Выделение геномной ДНК из буккального эпителия

осуществлялось с помощью набора реагентов S-Сорб для выделения ДНК на кремниевом сорбенте (ООО «Синтол», Россия). Концентрация экстрагированной ДНК определялась с помощью спектрофотометра для микрообъёмов NanoDrop 2000 (Thermo Fisher Scientific, NY, USA).

Носительство полиморфных маркеров *CYP2C9\*2* (C430T, rs1799853), *CYP2C9\*3* (A1075C, rs1057910), *ABCB1* 3435 (C3435T, rs1045642), *CYP2D6\*4* (G1846A, rs3892097), *CYP2C19\*2* (G681A, rs4244285), *CYP2C19\*3* (G636A, rs4986893) и *CYP3A5\*3* (A6986G, rs776746) определялось с помощью коммерческих наборов реагентов для определения соответствующих полиморфных вариантов (ООО «Синтол», Россия). Определение однонуклеотидных генетических полиморфизмов проводилось методом аллель-специфической ПЦР в режиме реального времени на приборе CFX96 Touch Real Time System с ПО CFX Manager версии 3.0 (BioRad, США). Согласно инструкции производителя в каждую пробу вносилось: 2.5×Реакционная смесь – 10 мкл, 2.5×Разбавитель – 10 мкл, Taq ДНК-полимераза, 5 Е/мкл – 0,5 мкл и по 5 мкл ДНК исследуемого образца. Также каждый из наборов включал в себя положительные контроли на каждый генотип и отрицательный контроль.

Программа амплификации включала в себя этап инкубации при 95°C в течение 3 минут, затем денатурация при 95°C - 15 секунд и отжиг при 63°C (для *CYP3A5\*3* - 60°C) - 40 секунд в течение 39 циклов. Сигнал флуоресценции развивался по соответствующему каналу: FAM и HEX или ROX и HEX (для *CYP3A5\*3*).

## 2.6. Статистическая обработка результатов

Статистический анализ результатов проводился на персональном компьютере на основе процессора AMD Ryzen 7 с использованием пакета офисных программ Word и Excel (Microsoft Office 2016) и пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 26.0 (США). Расчёты методами медицинской статистики

выполнялись автором после консультации со специалистом по биоинформатике (Журавлевым А.С.).

Расчет объема выборки производился по методу К.А. Отдельновой (исследование средней точности при статистической мощности 80%) [113]. Проверка нормальности распределения проводилась методом Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса. При нормальном распределении данных количественный показатель представлялся в виде средней арифметической ( $M$ ), с стандартным отклонением ( $\pm SD$ ) и 95% доверительным интервалом (ДИ), а при ненормальном распределении – в виде медианы ( $Me$ ) с интерквартильным размахом (25–75%  $Q$ ). Межгрупповые различия оценивались при нормальном распределении при помощи  $t$ -критерия Стьюдента, а при ненормальном распределении – с помощью  $U$ -критерия Манна–Уитни. Сравнительный анализ независимых категориальных переменных использовался с применением  $\chi^2$  Пирсона либо точного теста Фишера. При парных сравнениях трех и более групп между собой применялась поправка на множественность сравнений Бонферонни. Номинальный показатель представлялся абсолютным числом наблюдений, приведена процентная доля признака в подгруппах.

Для формирования математических прогностических моделей использовался метод построения логистической функции с помощью бинарной логистической регрессии с пошаговым отбором факторов и проведением, при необходимости, дополнительного построения ROC кривых с последующим ROC-анализом.

Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ ; при  $p \geq 0,05$  различия считали маловероятными и статистически недостоверными.

Из-за малочисленности выборки в социологическом исследовании для подсчета различий использовались дельта проценты ( $\Delta\%$ ) в каждой группе сравнения с порогом различий в 5%.

### ГЛАВА 3. ЭСТРОГЕНЗАВИСИМЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ ТАМОКСИФЕНА: ФАКТОРЫ РИСКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ

#### 3.1. Клинические факторы риска гиперпластических процессов эндометрия на терапии тамоксифеном (результаты ретроспективного популяционного исследования)

Проведена ретроспективная популяционная оценка клинических факторов, которые могут повлиять на риск развития гиперпластических процессов эндометрия (ГЭ) при приеме ТАМ у пациенток с РМЖ в анамнезе, проживающих в Московском регионе [114].

Ретроспективно были проанализированы амбулаторные карты 230 пациенток, состоящих на учете в районных онкологических диспансерах г. Москвы (форма медицинской организации, предшествовавшая ЦАОП – центрам амбулаторной онкологической помощи в г. Москве) с диагнозом РМЖ на 08.08.2017 г., у которых оценивались такие факторы риска как средний возраст, менопаузальный статус, индекс массы тела (ИМТ) и длительность терапии ТАМ. Обобщенные клинико-демографические данные историй болезни женщин с РМЖ, наблюдавшихся в онкологических диспансерах г. Москвы до 2019 года, представлены в Таблице 3.1.

Таблица 3.1 - Обобщенные клинико-демографические данные историй болезни женщин с РМЖ, наблюдавшихся в онкологических диспансерах г. Москвы до 2019 года

Показатель	Результат измерения
Всего ИБ, n (%)	230 (100%)
Прием ТАМ, n (%)	120 (52,17%)
Прием ИА, n (%)	90 (43,0%)
Средний возраст, лет	68,87±12,77
Средняя длительность заболевания, мес.	28,19±20,23
Постменопауза, n (%)	163 (70,87%)
<b>Стадия РМЖ:</b>	
1а, n (%)	73 (31,74%)

Продолжение Таблицы 3.1

Показатель	Результат измерения
1b, n (%)	0 (0%)
2a, n (%)	58 (25,22%)
2b, n (%)	43 (18,7%)
3a, n (%)	21 (9,13%)
3b, n (%)	25 (10,87%)
4, n (%)	10 (4,34%)
<b>Вид лечения:</b>	
Хирургическое, n (%)	208 (90,43%)
Не проводилось, n (%)	13 (5,65%)
Данных нет, n (%)	9 (3,92%)
Химиотерапия, n (%)	176 (76,52%)
Не проводилась, n (%)	35 (15,22%)
Данных нет, n (%)	19 (8,26%)
Лучевая терапия, n (%)	80 (34,78%)
Не проводилась, n (%)	77 (33,47%)
Данных нет, n (%)	73 (31,75%)

Далее была проанализирована частота развития ГЭ у женщин при приеме ТАМ, а также изучены предполагаемые факторы риска.

Среди пациенток, принимавших тамоксифен (n=120), у 30 женщин (25%) было известно о наличии ГЭ, но у 1 женщины (0,83%) ГЭ были выявлены до назначения тамоксифена, а у 5 женщин (4,17%) не удалось однозначно установить дату выявления патологии эндометрия. ТАМ влияет на обмен эстрогенов, за счет чего может активизировать развитие уже имеющихся, но не диагностированных ГЭ. По этой причине все женщины, независимо от времени выявления патологии эндометрия, были включены в исследование.

Все пациентки, принимающие ТАМ, были разделены на 2 группы: 1) женщины, у которых на фоне приема препарата были выявлены ГЭ (исследуемая группа, n=30), и 2) женщины без ГЭ (группа сравнения, n=90). Для выявления факторов риска развития ГЭ при приеме ТАМ будет дана сравнительная характеристика каждой из этих двух групп.

Более старший возраст, менопаузальный статус, повышенный индекс массы тела (ИМТ), более длительная продолжительность применения тамоксифена и

наличие аномальных маточных кровотечений являются известными факторами риска развития рака эндометрия у женщин, получавших тамоксифен. Кроме того, все женщины как до, так и после менопаузы имеют повышенный риск развития полипов эндометрия, связанных с применением тамоксифена, ввиду чего было высказано предположение, что пациентки в постменопаузальном периоде, получавшие лечение более 2 лет, имеют более высокую частоту патологии эндометрия [32].

Средний возраст, менопаузальный статус, ИМТ, длительность приема ТАМ – основные факторы, которые были оценены в исследуемых подгруппах. Сводные сравнительные данные представлены в Таблице 3.2 и на Рисунке 3.1.

Таблица 3.2 - Факторы риска развития гиперпластических процессов эндометрия, которые были оценены в исследуемых группах (n=120)

Фактор риска	Исследуемая группа (n=30)	Группа сравнения (n=90)	p*
Средний возраст	70,97±13,89 лет	58,98±13,75 лет	0,017
Длительность приема ТАМ	38,50±16,29 мес	29,28±17,11 мес	0,028
% женщин в постменопаузе	63,33%	41,11%	0,035
ИМТ	26,54±5,64 кг/м <sup>2</sup>	24,52±4,27 кг/м <sup>2</sup>	0,023

\*статистически значимая закономерность (p<0,05)

Средний возраст пациенток в исследуемой группе составил 70,97±13,89 года; самой молодой участнице исследования было 37 лет, самой пожилой – 89. Средний возраст пациенток в контрольной группе составил 58,98±13,75 лет; самой молодой участнице исследования было 25 лет, самой пожилой – 93 года. По нашим данным средний возраст в контрольной группе был достоверно ниже на 11,99 лет по сравнению с исследуемой (p=0,017).

Таким образом, более старший возраст пациента является неблагоприятным фактором в оценке рисков развития ГЭ при приёме ТАМ. По данным литературы, среди женщин старше 50 лет коэффициент риска развития РЭ на фоне приема тамоксифена составляет 5,33 (95 % ДИ 2,47–13,17), в то время как у пациенток моложе 49 лет — 1,42 (95 % ДИ 0,55–3,81) [115].

Женщины старше 60 лет по сравнению с женщинами моложе 50 лет реже сообщали о таких нежелательных лекарственных реакциях ТАМ как приливы, сухость влагалища, нарушение сна, прибавка в весе, психоэмоциональная нестабильность [116; 117]. Кроме того, Lachance J.A. и его коллегами было показано, что рак эндометрия у женщин старше 65 лет более агрессивен и часто выявляется на более поздних стадиях по сравнению с пациентами младше 45 лет [118].

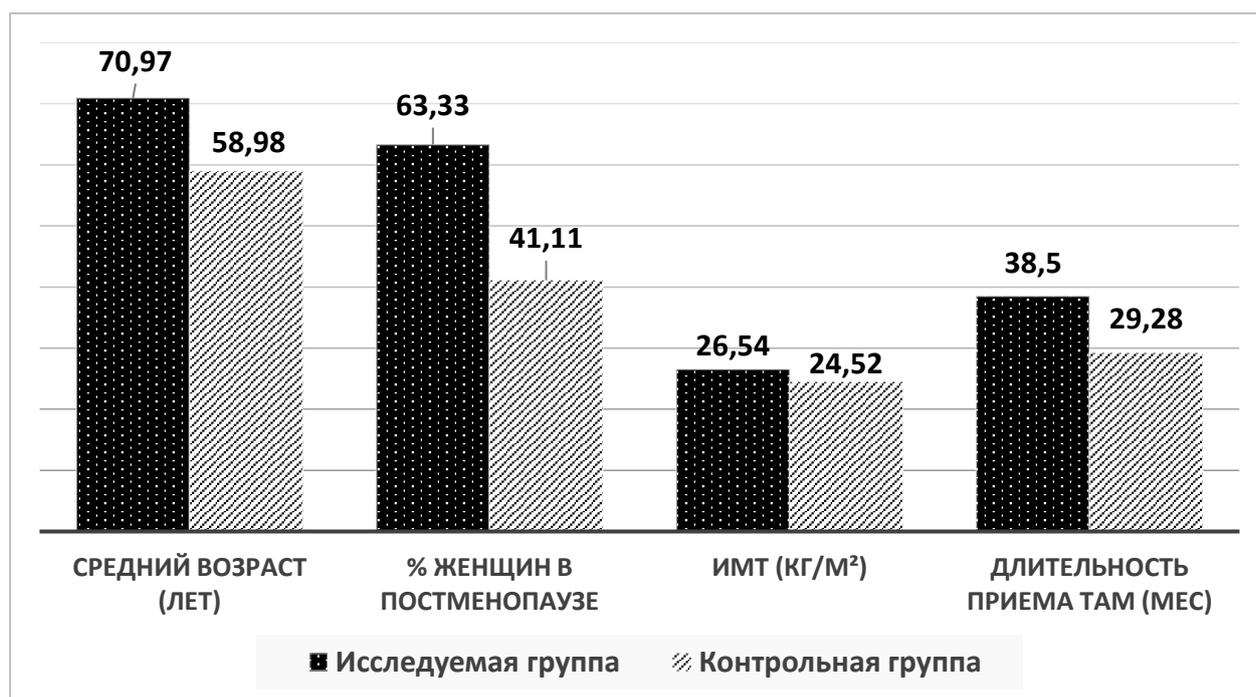


Рисунок 3.1 - Сравнительная характеристика исследуемой группы (n=30) и группы сравнения (n=90)

Менопаузальный статус оказался основным фактором риска в развитии ГЭ на фоне приема ТАМ. Мы не обладали информацией о менопаузальном статусе пациенток из-за отсутствия записей в амбулаторных картах, поэтому за основу были взят средний возраст наступления менопаузы в России – 51 год [16]. В исследуемой группе 11 женщин (36,67%) были младше 51 года, 19 женщин (63,33%) – в постменопаузе (возраст  $\geq 51$  года). В контрольной группе 53 женщины (58,89%) были младше 51 года, 37 женщин (41,11%) – в постменопаузе (возраст  $\geq 51$  года).

По данным литературы, у женщин, получавших тамоксифен, риск развития инвазивного рака эндометрия был в 2,53 раза выше (95% ДИ: 1,35–4,97), чем у женщин, получавших плацебо. Повышенный риск в основном затрагивает женщин в возрасте 50 лет и старше. Относительный риск для рака эндометрия у женщин в возрасте 49 лет и младше составил 1,21 (95% ДИ: 0,41–3,60), тогда как у женщин в возрасте 50 лет и старше он составил 4,01 (95% ДИ: 1,70–10,90) [119].

Но несмотря на доказанную безопасность в применении препарата у женщин до наступления менопаузы, ГЭ на фоне приема ТАМ в этой группе регистрируются не редко. Даже в нашей небольшой выборке из 30 человек у 11 женщин они были зафиксированы. Если эти данные перенести на всех женщин, принимающих ТАМ, то результаты окажутся неутешительными. В настоящее время считается, что генетические полиморфизмы ферментов, участвующих в метаболизме тамоксифена – одна из основных причин, которая может повлиять на эффективность и частоту развития нежелательных лекарственных реакций при приеме ТАМ [120]. Возможно поэтому женщины, имеющие высокопенетрантные мутации в генах, продукты которых регулируют метаболизм ТАМ, независимо от их менопаузального статуса могут иметь ГЭ, инициированную приемом ТАМ.

Индекс массы тела также оказался значимым фактором риска развития гиперпластических процессов эндометрия. В исследуемой группе средний индекс массы тела составил  $26,54 \pm 5,64$  кг/м<sup>2</sup>, в контрольной группе -  $24,52 \pm 4,27$  кг/м<sup>2</sup> ( $p=0,023$ ). При этом, в исследуемой группе ( $n=30$ ) у 6,67 % пациенток ( $n=2$ ) была отмечена недостаточная масса тела (ИМТ менее 18,5 кг/м<sup>2</sup>); у 40% ( $n=12$ ) - нормальная масса тела (ИМТ от 18,5 до 25 кг/м<sup>2</sup>); у 26,67 % ( $n=8$ ) - избыточная масса тела (ИМТ от 25 до 29,9 кг/м<sup>2</sup>) и у 26,67% ( $n=8$ ) выявлено ожирение (ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup>). В то же время в контрольной группе ( $n=90$ ) у 2,22% пациенток ( $n=2$ ) была отмечена недостаточная масса тела (ИМТ менее 18,5 кг/м<sup>2</sup>); у 55,56% ( $n=50$ ) - нормальная масса тела (ИМТ от 18,5 до 25 кг/м<sup>2</sup>); у 28,89% ( $n=26$ ) - избыточная масса тела (ИМТ от 25 до 29,9 кг/м<sup>2</sup>) и у 13,33% ( $n=12$ ) выявлено ожирение (ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup>).

Полученные данные соответствуют данным мировой литературы. В исследовании 2016 года Wise M.R. и его коллеги продемонстрировали, что ожирение является фактором риска в развитии ГЭ и рака эндометрия, диагностированных у женщин в репродуктивном периоде. Оказалось, что при  $ИМТ \geq 25$  кг/м<sup>2</sup> отношение шансов (OR) составило 3,85 (95% доверительный интервал 2,53-5,84); при  $ИМТ \geq 30$  кг/м<sup>2</sup>  $OR=5,25$  (4,00-6,90); при  $ИМТ \geq 40$  кг/м<sup>2</sup>  $OR=19,79$  (11,18-35,03) [121]. Renehan A.G. и соавторы также показали, что повышенный ИМТ является фактором риска в развитии многих онкологических заболеваний, в том числе и рака эндометрия [122]. Однако James J. Dignam и соавторы в крупномасштабном исследовании, результаты которого были опубликованы в 2003 году, показали, что у женщин с отрицательным статусом лимфоузлов, ER-положительным РМЖ наличие ожирения не связано с существенным увеличением риска рецидива или с изменением эффективности ТАМ. Однако, поскольку ожирение связано с повышенным риском контралатерального РМЖ, других первичных видов рака и общей смертности, избыточная масса тела может повлиять на долгосрочные результаты выживаемости при РМЖ [123].

Средняя продолжительность терапии ТАМ в исследуемой группе составила  $38,5 \pm 16,29$  месяцев, в контрольной –  $29,28 \pm 17,11$  месяцев. При этом от момента начала приема тамоксифена до выявления ГЭ при УЗИ прошло: в 7-ми наблюдениях (23,34%) < 1 года, в 5-ти наблюдениях (16,67%) - 1-2 года, в 5-ти наблюдениях (16,67%) >10 лет, у 1 женщины (3,34%) ГЭ был выявлен до назначения тамоксифена, еще у 12 женщин (40%) не удалось установить дату выявления патологии эндометрия. Длительность приема ТАМ в исследуемой группе была значимо выше, чем в контрольной ( $p=0,028$ ).

Многие авторы считают, что риски развития ГЭ зависят от длительности приема ТАМ. В исследовании Alka Jindal и коллег было показано, что увеличение продолжительности приема тамоксифена ассоциировано с увеличенной частотой развития рака эндометрия ( $P < 0,0001$ ) [78]. В другом исследовании были получены схожие результаты: риск развития рака эндометрия также коррелировал с

длительностью приема тамоксифена ( $p < 0,001$ ). Относительный риск (RR) был равен 2 (1,2-3,2) для пациенток, принимающих тамоксифен от 2 до 5 лет. Для пациенток, принимающих ТАМ более 5 лет, RR составил 6,9 (2,4-19,4) по сравнению с пациентками, не принимающих ТАМ. Максимальная частота выявления как пролиферативных процессов слизистой оболочки матки, так и метапластических и диспластических изменений эндометрия, соответствует сроку приема антиэстрогена между вторым и третьим годом [124].

### **3.2. Клиническое значение полиморфных вариантов генов ферментов метаболизма и транспортеров тамоксифена (результаты популяционного когортного исследования) – I этап**

Целью I этапа исследования было провести анализ клинических проявлений осложнений эндокринотерапии тамоксифеном в адъювантном режиме и оценить взаимосвязи носительства полиморфных вариантов генов, кодирующих ферменты цитохромной системы P-450 и белки-транспортеры лекарственных средств, с развитием эстрогензависимых нежелательных лекарственных реакций у пациенток с раком молочной железы [124, 125].

120 женщин с люминальным РМЖ I-III стадией, принимающие ТАМ в адъювантном режиме, были исследованы на наличие полиморфных вариантов генов *CYP2D6*, *CYP2C*, *CYP3A*: *CYP2D6*\*4, *CYP3A5*\*3, *CYP2C9*\*2, *CYP2C9*\*3, *CYP2C19*\*2, *CYP2C19*\*3, а также полиморфного маркера гена *ABCB1 3435* (C3435T), кодирующего транспортный белок гликопротеина-P (Приложение А).

Согласно полученным данным (Таблица 2.1), в среднем исследуемые пациентки имели нормальный индекс массы тела ( $24 \text{ кг/м}^2$ ), каждая третья испытуемая (29,3%) набрала вес в ходе исследования, но медианный набор массы был незначительный (Me (Q1-Q3): 0 (0-4,5)). Примерно у каждой 20-й исследуемой женщины (4,2%) наблюдалось снижение массы тела, однако также незначительное (Me (Q1-Q3): 0 (0-0)). Боли в костях отмечались у каждой третьей пациентки

(33,3%), диспепсия была представлена в 15,8% случаев. Астения встречалась у 37,5% исследуемых. Наиболее редкое осложнение в исследуемой выборке – тромбозы (2,5%), (Рисунок 3.2).

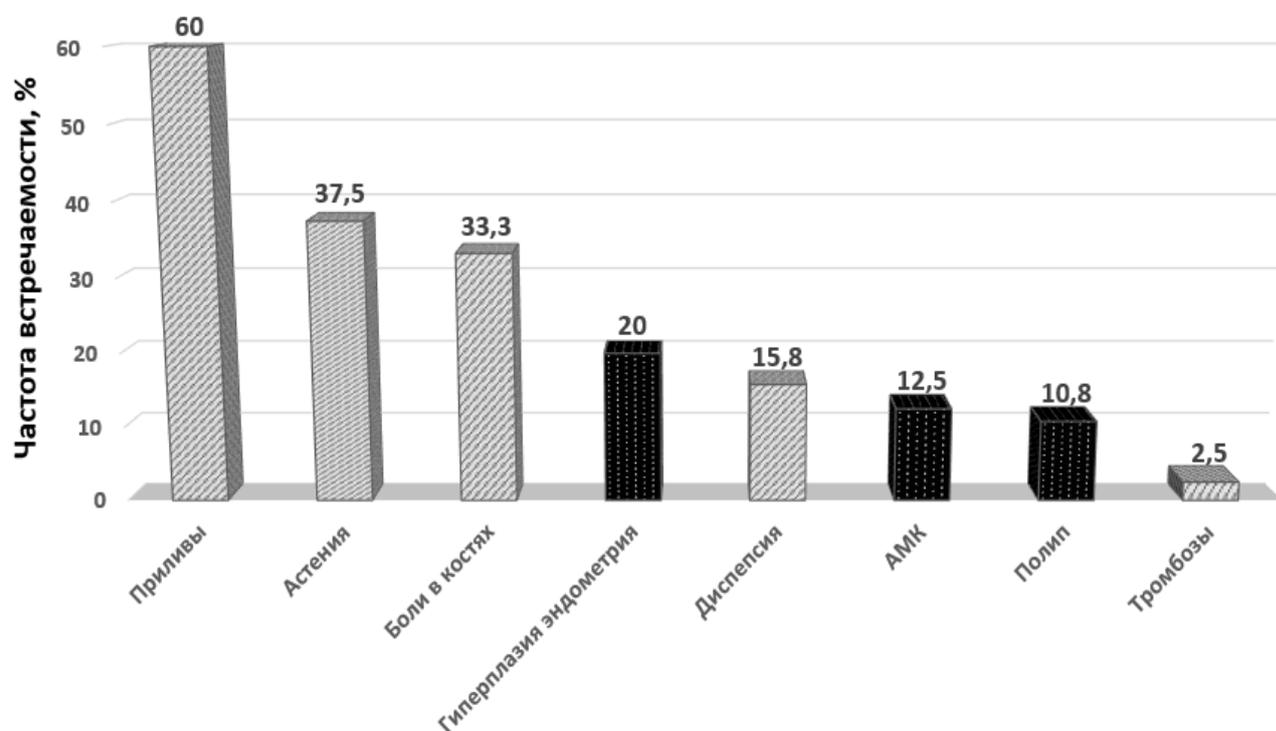


Рисунок 3.2 - Частота встречаемости эстрогензависимых системных (приливы, астения, боли в костях, диспепсия, тромбозы и онкозаболевания) и локальных (гиперплазия эндометрия, аномальные маточные кровотечения, полип эндометрия) НЛР на фоне приема тамоксифена, %

*Примечание:* более темным цветом отмечены локальные гинекологические симптомы.

Наиболее распространенными эстрогензависимыми нежелательными лекарственными реакциями на фоне приема тамоксифена оказались приливы (60%). Аномальные маточные кровотечения (АМК) отмечены в 12,5% случаев. Медианное значение М-эхо составило 4,7 мм, гиперплазия эндометрия (ГЭ) выявлена у каждой пятой исследуемой (20%), полип эндометрия (ПЭ) выявлен у каждой десятой исследуемой (10,8%).

Следует обратить внимание, что сумма всех обнаруженных гинекологических симптомов составляет 43,3%, что на наш взгляд, требует

обращения к врачу — акушеру-гинекологу для регулярного гинекологического осмотра с целью профилактики и своевременного лечения гинекологической патологии.

Полученные нами статистические данные по частоты встречаемости эстрогензависимых нежелательных лекарственных реакций на фоне приема тамоксифена не отличаются от общемировых трендов и соответствуют данным современной научной литературы [94, 126].

Анализируя результаты генетического исследования, были получены следующие данные о распределении генотипов полиморфного варианта *ABCB1* 3435 (C3435T) - CC: 20,8%, CT: 48,3%, TT 30,8%; о распределении генотипов полиморфного варианта *CYP2C19\*2* (681G> A) - GG: 74,2%; GA: 25,8%; о распределении генотипов полиморфного варианта *CYP2C19\*3* (636 G> A) – GG: 98,3%, GA: 1,7%. Распределение генотипов полиморфного варианта *CYP2D6\*4* (G1846A) было следующим: GG, характерный для фенотипа «медленных метаболизаторов», 55%; реже встречался гетерозиготный вариант генотипа GA данного полиморфного варианта (45%). Так же было установлено, что частота генотипа CC полиморфного варианта *CYP2C9\*2* (C430T) составила 76,7%, частота генотипа CT: 25,5%, генотипа TT: 0,8%. Среди исследуемых, преимущественно встречался генотип AA (90%) полиморфного варианта *CYP2C9\*3* (A1075C), в то время как частота генотипа AC составила 10%. Распределение генотипов полиморфного варианта *CYP3A5* CC(A6986G) было следующим: AA: 10,8%, GA: 22,5%, GG: 66,7%.

Однако проверка соответствия распространенности изучаемых генотипов уравнению Харди-Вайнберга показала наличие достоверных различий при расчете  $\chi^2$  для полиморфных вариантов *CYP2D6\*4* и *CYP3A5*, что требует проведения исследований на группе большей численности для возможности экстраполяции полученных данных на всю популяцию пациенток с РМЖ (Таблица 3.3).

Таблица 3.3 - Распределение генотипов изученных полиморфных вариантов генов с расчетом соответствия равновесию Харди-Вайнберга у пациенток, которые прошли лечение (n=120)

Полиморфные варианты	Генотип	n	%	Chi-квadrat	p*
<b>ABCB13435 (C3435T)</b>	CC	25	20,8	0,0667	
	TT	37	30,80		
	TC	58	48,4		
<b>CYP2C19*2 (681G&gt;A)</b>	GG	89	74,2	2,64	
	GA	31	25,8		
<b>CYP2C19*3 (636 G&gt;A)</b>	GG	118	98,3	0,0085	0,9267
	GA	2	1,7		
<b>CYP2D6*4 (G1846A)</b>	GG	66	55,0	10,1145	<b>0,0015</b>
	GA	54	45,0		
<b>CYP2C9*2 (C430T)</b>	CC	92	76,7	0,4177	0,5181
	CT	27	22,5		
	TT	1	0,8		
<b>CYP2C9*3 (A1075C)</b>	AA	108	90,0	0,3324	0,5642
	AC	12	10,0		
<b>CYP3A5 CC(A6986G)</b>	AA	13	10,8	14,381	<b>0,0001</b>
	GA	27	22,5		
	GG	80	66,7		

\*статистически значимая закономерность ( $p < 0,05$ )

Далее проводилось сравнение полученных генетических данных в группах, в зависимости от наличия или отсутствия той или иной эстрогензависимой НЛР (Таблицы 3.4-3.10, а обобщенные результаты представлены в таблице Приложения Б).

Согласно полученным данным, в подгруппе пациенток с приливами статистически значимо чаще встречался генотип GG полиморфного варианта CYP2D6\*4 (G1846A) ( $p < 0,001$ ) и чаще выявляли больший размер опухоли при анализе Т3 ( $p = 0,048$ ), реже встречался генотип СТ полиморфного варианта ABCB1 3435 (C3435T) ( $p < 0,001$ ), генотип GA полиморфного варианта CYP2D6\*4 (G1846A) ( $p < 0,001$ ) и генотип GG полиморфного варианта CYP3A5 CC(A6986G) ( $p = 0,048$ ), при этом пациентки значимо больше набирали вес ( $p = 0,05$ ), у них значимо чаще встречалась гиперплазия эндометрия ( $p = 0,037$ ), но значимо реже - лучевая терапия

в анамнезе ( $p=0,021$ ). Однако у пациенток с приливами статистически значимо чаще выявлялся генотип GG полиморфного варианта *CYP2D6\*4* (G1846A) ( $p < 0,001$ ) (Таблица 3.4).

Таблица 3.4 - Сравнение клинических, анамнестических и генетических данных между подгруппами пациенток в зависимости от наличия или отсутствия приливов

Показатель	Пациенты с приливами (n=72)	Пациенты без приливов (n=48)	P
<i>ABCB1 3435 (C3435T)</i> TC, n (%)	11 (15,3)	22 (45,8)	<0,001*
<i>CYP2D6*4 (G1846A)</i>			
GG, n (%)	50 (69,4)	16 (33,3)	<0,001*
GA, n (%)	22 (30,6)	32 (66,7)	<0,001*
<i>CYP3A5 CC(A6986G)</i>			
GG, n (%)	43 (59,7)	37 (77,1)	0,048*
Набор массы, кг, Me (Q1-Q3)	0 (0-5,5)	0 (0-0)	0,05*
Набор массы, n (%)	27 (37,5)	8 (16,7)	0,014*
Гиперплазия эндометрия, n (%)	19 (26,4)	5 (10,4)	0,037*
Лучевая терапия, n (%)	46 (63,9)	40 (83,3)	0,021*

\*статистически значимая закономерность ( $p < 0,05$ )

Проведенный анализ показал, что подгруппа пациенток с болями в костях была статистически значимо старше ( $p=0,021$ ) и характеризовалась меньшим размером опухоли при анализе T<sub>3</sub> ( $p=0,03$ ). В подгруппе пациенток с болями в костях чаще встречался генотип CT полиморфного варианта *ABCB1 3435 (C3435T)* ( $p=0,033$ ), чаще встречался генотип GG полиморфного варианта *CYP2D6\*4 (G1846A)* ( $p=0,002$ ) и генотип AA полиморфного варианта *CYP2C9\*3 (A1075C)* ( $p=0,008$ ), а также генотипы AA и AG ( $p=0,031$  и  $p=0,048$ , соответственно), но реже отмечались генотип GA полиморфного варианта *CYP2D6\*4 (G1846A)* ( $p=0,002$ ), генотип AC полиморфного варианта *CYP2C9\*3 (A1075C)* ( $p=0,008$ ) и генотип GG полиморфного варианта *CYP3A5\*3 CC(A6986G)* ( $p=0,02$ ).

Подгруппа пациенток с болями в костях значимо чаще и больше набирала вес ( $p=0,007$  и  $p=0,028$ , соответственно), в анамнезе у таких пациенток было больше беременностей ( $p=0,032$ ) и аборт (p=0,026), чаще отмечалась постменопауза

( $p=0,038$ ). Кроме того, статистически значимо чаще подгруппа пациенток с болями в костях страдала приливами ( $p=0,018$ ), диспепсией ( $p < 0,001$ ) и астенией ( $p < 0,001$ ) (Таблица 3.5). У всех пациенток с жалобами на боли в костях был исключен метастатический процесс.

Таблица 3.5 - Сравнение клинических, анамнестических и генетических данных между подгруппами пациенток в зависимости от наличия или отсутствия болей в костях

Показатель	Группа с болями в костях (n=40)	Группа без болей в костях (n=80)	p
Возраст, М±SD, (95% ДИ)	49,3±7,7 (46,8-51,7)	45,7±7,76 (44-47,5)	0,021*
<b>ABCBI 3435 (C3435T)</b>			
CT, n (%)	13 (32,5)	12 (15)	0,033*
<b>CYP2D6*4 (G1846A)</b>			
GG, n (%)	30 (75)	36 (45)	0,002*
GA, n (%)	10 (25)	44 (55)	0,002*
<b>CYP2C9*3 (A1075C)</b>			
AA, n (%)	40 (100)	68 (85)	0,008*
AC, n (%)	0 (0)	12 (15)	0,008*
<b>CYP3A5 CC(A6986G)</b>			
AA, n (%)	8 (20)	5 (6,3)	0,031*
AG, n (%)	9 (22,5)	7 (8,8)	0,048*
GG, n (%)	21 (52,5)	59 (73,8)	0,02*
Набор массы, кг, Me (Q1-Q3)	0 (0-7)	0 (0-0)	0,028*
Набор массы, n (%)	18 (45)	17 (21,3)	0,007*
Количество беременностей, Me (Q1-Q3)	3 (2-5)	2 (1-3)	0,032*
Количество аборт, Me (Q1-Q3)	1 (0-3)	0 (0-1)	0,026*
Менопауза, n (%)	24 (60)	32 (40)	0,038*
Приливы, n (%)	30 (75)	42 (52,5)	0,018*
Диспепсия, n (%)	13 (32,5)	6 (7,5)	<0,001*
Астения, n (%)	26 (65)	19 (23,8)	<0,001*

\*статистически значимая закономерность ( $p < 0,05$ )

Согласно генетическим результатам, в подгруппе пациенток с диспепсией значимо чаще встречался генотип ТТ полиморфного варианта *ABCB1* 3435 (С3435Т) ( $p=0,013$ ), генотип GG полиморфного варианта *CYP2D6*\*4 (G1846A) ( $p=0,006$ ), СТ полиморфного варианта *CYP2C9*\*2 (С430Т) ( $p=0,013$ ) и генотипы AA и GA полиморфного варианта *CYP3A5*\*3 CC(A6986G) ( $p=0,006$  и  $p=0,015$  соответственно), но реже генотипы СТ полиморфного варианта *ABCB1* 3435 (С3435Т) ( $p=0,023$ ), GA полиморфного варианта *CYP2D6*\*4 (G1846A) ( $p=0,006$ ), CC полиморфного варианта *CYP2C9*\*2 (С430Т) ( $p=0,015$ ) и GG полиморфного варианта *CYP3A5*\*3 CC(A6986G) ( $p<0,001$ ). Пациентки этой группы значимо больше набирали вес ( $p=0,001$ ), значимо чаще страдали от приливов ( $p=0,036$ ), чаще страдали от болей в костях ( $p=0,001$ ) (Таблица 3.6).

Таблица 3.6 - Сравнение клинических, анамнестических и генетических данных между подгруппами пациенток в зависимости от наличия или отсутствия диспепсии

Показатель	Группа диспепсией (n=19) <sup>с</sup>	Группа без диспепсии (n=101)	
<b><i>ABCB1</i> 3435 (С3435Т)</b>			
ТТ, n (%)	11 (57,9)	26 (25,7)	0,013*
ТС, n (%)	1 (5,3)	32 (31,7)	0,023*
<b><i>CYP2D6</i>*4 (G1846A)</b>			
GG, n (%)	16 (84,2)	50 (49,5)	0,006*
GA, n (%)	3 (15,8)	51 (50,5)	0,006*
<b><i>CYP2C9</i>*2 (С430Т)</b>			
CC, n (%)	10 (52,6)	82 (81,2)	0,015*
СТ, n (%)	9 (47,4)	18 (17,8)	0,013*
<b><i>CYP3A5</i> CC(A6986G)</b>			
AA, n (%)	6 (31,6)	7 (6,9)	0,006*
GG, n (%)	5 (26,3)	75 (74,3)	<0,001*
GA, n (%)	5 (26,3)	6 (5,9)	0,015*
Набор массы, кг, Ме (Q1-Q3)	5 (0-7,5)	0 (0-0)	0,003*
Набор массы, n (%)	12 (63,2)	23 (22,8)	0,001*
Приливы, n (%)	8 (42,1)	19 (18,8)	0,036*
Боли в костях, n (%)	13 (68,4)	27 (26,7)	0,001*

\*статистически значимая закономерность ( $p<0,05$ )

Согласно полученным данным, в подгруппе пациенток с гиперплазией эндометрия значимо чаще встречался генотип ТТ полиморфного варианта *ABCB1* 3435 (С3435Т) ( $p=0,028$ ), эти пациентки чаще рожали ( $p=0,019$ ), чаще страдали от приливов (79,2% и 55,2% ( $p=0,037$ )) и от АМК (52,4 и 2,1%, соответственно,  $p=0,011$ ), чаще имели астению (62,5% и 31,3%, соответственно,  $p=0,008$ ), чем подгруппа пациенток без гиперплазии эндометрия (Таблица 3.7).

Таблица 3.7 - Сравнение клинических, анамнестических и генетических данных между подгруппами пациенток в зависимости от наличия или отсутствия гиперплазии эндометрия

Показатель	Пациенты с гиперплазией эндометрия (n=24)	Пациенты без гиперплазии эндометрия (n=96)	p
<i>ABCB1</i> 3435 (С3435Т) ТТ, n (%)	12 (50)	25 (26)	0,028*
Количество родов, Ме (Q1-Q3)	2 (1-2)	1 (1-2)	0,019*
АМК, n (%)	13 (54,2)	2 (2,1)	<0,001*
Приливы, n (%)	19 (79,2)	53 (55,2)	0,037*
Астения, n (%)	15 (62,5)	30 (31,3)	0,008*

\*статистически значимая закономерность ( $p<0,05$ )

Согласно проведенному анализу, в подгруппе пациенток с аномальными маточными кровотечениями (АМК) статистически значимо чаще встречался генотип ТТ полиморфного варианта гена *ABCB1* 3435 (С3435Т) ( $p=0,044$ ), генотип GG *CYP2D6*\*4 (G1846A) ( $p=0,05$ ), но реже – генотип GA *CYP2D6*\*4 (G1846A), чаще обнаруживалась гиперплазия эндометрия (86,7% и 10,5%, соответственно,  $p<0,001$ ), пациенты данной группы чаще страдали от приливов (53,3% и 18,1%, соответственно,  $p=0,005$ ), чаще имели астению (66,7% и 33,3%, соответственно,  $p=0,021$ ), чем пациенты без АМК (Таблица 3.8).

По результатам исследования, в подгруппе пациенток с астенией значимо реже встречался генотип СС полиморфного варианта гена *CYP2C9*\*2 (С430Т) ( $p=0,045$ ) и генотип АС *CYP2C9*\*3 (А1075С) ( $p=0,03$ ), но чаще встречается генотип АА полиморфного варианта *CYP2C9*\*3 (А1075С) ( $p=0,03$ ).

Таблица 3.8 - Сравнение клинических, анамнестических и генетических данных между подгруппами пациенток в зависимости от наличия или отсутствия аномальных маточных кровотечений (АМК)

Показатель	Пациенты с АМК (n=15)	Пациенты без АМК (n=105)	p
<i>ABCBI</i> 3435 (C3435T) TT, n (%)	8 (53,3)	29 (27,6)	0,044*
<i>CYP2D6</i> *4 (G1846A) GG, n (%)	12 (80)	54 (51,4)	0,05*
<i>CYP2D6</i> *4 (G1846A) GA, n (%)	3 (20)	51 (48,6)	0,05*
М-эхо, мм, Me (Q1-Q3)	12 (10-14)	4 (3-6)	<0,001*
Гиперплазия эндометрия, n (%)	13 (86,7)	11 (10,5)	<0,001*
Приливы, n (%)	8 (53,3)	19 (18,1)	0,005*
Астения, n (%)	10 (66,7)	35 (33,3)	0,021*

\*статистически значимая закономерность (p<0,05)

Кроме того, в подгруппе пациенток с астенией меньше встречалось количество выкидышей в анамнезе (p=0,019), чаще встречалась гиперплазия эндометрия (p=0,008) и АМК (p=0,021). Эти пациентки чаще страдали от приливов (p=0,028) и болей в костях (p <0,001). Также отмечалась тенденция в более частому возникновению тромбозов в подгруппе пациенток с астенией (p=0,051) (Таблица 3.9).

Таблица 3.9 - Сравнение клинических, анамнестических и генетических данных между подгруппами пациенток в зависимости от наличия или отсутствия астении

Показатель	Группа с астенией (n=45)	Группа без астении (n=75)	p
<i>CYP2C9</i> *2 (C430T) CC, n (%)	30 (66,7)	62 (82,7)	0,045*
<i>CYP2C9</i> *3 (A1075C) AA, n (%)	44 (97,8)	64 (85,3)	0,03*
<i>CYP2C9</i> *3 (A1075C) AC, n (%)	1 (2,2)	11 (14,7)	0,03*

Продолжение Таблицы 3.9

Показатель	Группа с астенией (n=45)	Группа без астении (n=75)	p
Количество выкидышей, Me (Q1-Q3)	0 (0-0)	0 (0-1)	0,028*
Наличие выкидыша в анамнезе, n (%)	4 (8,9)	20 (26,7)	0,019*
М-эхо, мм, Me (Q1-Q3)	5 (4-12)	4 (3-6)	0,012*
Гиперплазия эндометрия, n (%)	15 (33,3)	9 (12)	0,008*
АМК, n (%)	10 (22,2)	5 (6,7)	0,021*
Приливы, n (%)	15 (33,3)	12 (16)	0,028*
Тромбозы, n (%)	3 (6,7)	0 (0)	0,051*
Ki 67, Me (Q1-Q3)	19,5 (12-33)	27 (22,5-45)	0,009*

\*статистически значимая закономерность (p<0,05)

Изучаемая подгруппа пациенток с полипом эндометрия была статистически значимо моложе (p=0,035). При анализе других данных, было обнаружено, что у пациенток с полипом эндометрия отмечается большее снижение массы тела на фоне приеме ТАМ (p <0,001) (Таблица 3.10).

Таблица 3.10 - Сравнение клинических, анамнестических и генетических данных между подгруппами пациенток в зависимости от наличия или отсутствия полипа эндометрия

Показатель	Группа с полипом эндометрия(n=13)	Группа без полипа эндометрия (n=107)	p
СУР3А5*3 СС(А6986G) АG, n (%)	4 (30,8)	12 (11,2)	0,072
Возраст, М±SD, (95% ДИ)	43,8±4,7 (41-46,7)	47,3±8,11 (45,8-48,9)	0,035*
Снижение массы, кг, Me (Q1-Q3)	0 (0-2)	0 (0-0)	<0,001*
Снижение массы, n (%)	4 (30,8)	1 (0,9)	<0,001*

\*статистически значимая закономерность (p<0,05)

Однако следует отметить тенденцию к достоверности полученных различий (p=0,072) при обнаружении более частотного носительства генотипа GA

полиморфного варианта CYP3A5\*3 (A6986G) в группе с полипом эндометрия (30,8% против 11,2% соответственно).

Выявленная в нашем исследовании достаточно высокая распространенность гинекологической патологии, включающей гиперплазию эндометрия, аномальные маточные кровотечения и полипы эндометрия, которая в сумме составила 43,3%, на наш взгляд, требует диспансерного наблюдения врача — акушера-гинеколога пациенток с РМЖ, принимающих ТАМ, с целью профилактики и лечения гиперпластических процессов эндометрия.

Обнаруженные у пациенток с РМЖ на адъювантной терапии ТАМ достоверные прямые корреляционные связи, а именно: 1) возникновение приливов с набором массы тела на фоне приема ТАМ, гиперплазией эндометрия и лучевой терапией в анамнезе ( $p=0,014$ ;  $0,037$  и  $0,021$  соответственно); 2) боли в костях достоверно чаще встречались у пациенток в менопаузе, пациенток более старшего возраста, с приливами, диспепсией и астенией ( $p=0,021$ ;  $0,038$ ;  $0,018$ ;  $<0,001$  и  $<0,001$  соответственно); 3) у пациенток с диспепсией достоверно чаще отмечался набор массы тела на фоне приема ТАМ, а также приливы и боли в костях ( $p=0,001$ ;  $0,036$  и  $0,001$  соответственно); 4) гиперплазия эндометрия достоверно чаще была обнаружена у пациенток с приливами, аномальными маточными кровотечениями и астенией ( $p=0,037$ ;  $<0,001$  и  $0,008$  соответственно); 5) возникновение аномальных маточных кровотечений коррелировало с М-эхо, гиперплазией эндометрия, приливами, а также астенией ( $p <0,001$ ;  $<0,001$ ;  $0,005$  и  $0,034$  соответственно); - на наш взгляд, лишь подтверждают фармакодинамические эффекты ТАМ на эндокринную систему женщины, что может служить косвенным признаком достаточной концентрации препарата в плазме крови либо высокой приверженности пациенток с РМЖ к терапии тамоксифеном.

Полученные нами данные, что выявление генотипа TC полиморфного варианта *ABCB1 3435* (C3435T) ассоциируется со снижением вероятности развития приливов и болей в костях при приеме ТАМ ( $p=0,001$  и  $0,009$  соответственно), в то время как генотип TT полиморфного варианта ассоциируется с повышенным риском развития диспепсии ( $p=0,013$ ), подтверждаются ранее проведенными

исследованиями. По данным литературы, пациентам с гетерозиготным генотипом *ABCB1 3435* необходимо более тщательное динамическое наблюдение. Так, в исследовании I. Sensorn с соавт. 2016 г. было продемонстрировано, что эта группа пациенток имеет более высокий риск рецидива РМЖ в течении жизни за счет того, что полиморфные варианты *ABCC2* и *ABCB1 3435* независимо связаны с костным метастазированием [108].

Выявленный нами факт о том, что генотип гомозиготный вариант GG полиморфного варианта *CYP2D6\*4* (G1846A), характерный для фенотипа «медленных метаболизаторов», ассоциируется с риском развития приливов ( $p < 0,001$ ), болей в костях ( $p = 0,002$ ), диспепсии ( $p = 0,006$ ) при приеме тамоксифена, в то время как гетерозиготный вариант GA того же гена снижает вероятность развития приливов ( $p < 0,001$ ), болей в костях ( $p = 0,002$ ), диспепсии ( $p = 0,006$ ), также находит подтверждение в научной литературе [127]. Исследование Schroth W. с соавторами также показало значительно более высокий риск рецидивирования у гетерозиготных экстенсивных и промежуточных метаболизаторов, а также у медленных метаболизаторов по сравнению с гомозиготными экстенсивными метаболизаторами [84]. Однако многие крупные исследования не подтвердили эту взаимосвязь, в связи с чем разногласия в рекомендациях по практическому применению генетического исследования полиморфных вариантов *CYP2D6*, в качестве решающего инструмента при определении оптимальной стратегии адъювантной эндокринотерапии, сохраняются и по сегодняшний день. Например, Голландская группа рекомендует рассмотреть вопрос о замене TAM на препарат из группы ингибиторов ароматазы и/или избегать одновременного использования ингибиторов фермента *CYP2D6* из-за повышенного риска рецидива РМЖ в группе медленных и промежуточных метаболизаторов [128].

Полученные нами результаты, касающиеся обнаружения генотипа СТ полиморфного варианта *CYP2C9\*2* (C430T) со значимыми ассоциациями с развитием диспепсии ( $p = 0,013$ ), в то время как выявление генотипа CC снижает риск развития диспепсии ( $p = 0,015$ ), а также обнаружение генотипа AA полиморфного варианта *CYP2C9\*3* (A1075C) со значимыми ассоциациями с

повышенным риском развития болей в костях ( $p=0,008$ ), астении ( $p=0,03$ ), в тоже время выявление генотипа АС полиморфного варианта *CYP2C9\*3* (A1075C) снижает вероятность развития болей в костях ( $p=0,008$ ) или астении ( $p=0,03$ ) при приеме ТАМ, - согласуются с литературными данными. Так, у носителей полиморфных вариантов *CYP2C9\*2* и/или *CYP2C9\*3* по сравнению с гомозиготными носителями дикого типа гена было обнаружено статистически значимое снижение концентрации активных метаболитов ТАМ [105].

Обнаруженными нами данные о том, что генотип GG полиморфного варианта *CYP3A5\*3* CC(A6986G) ассоциируется со снижением риска развития болей в костях при приеме тамоксифена ( $p=0,02$ ), но реже встречается у пациенток с приливами ( $p<0,001$ ), а генотипы AA или GA полиморфного варианта *CYP3A5\*3* CC(A6986G) статистически значимо повышают риск развития диспепсии, чем при носительстве генотипа GG ( $p=0,06$ ;  $p=0,15$  и  $p <0,001$  соответственно), - согласуются с данными других исследований, по результатам которых также наблюдалось некоторое снижение концентрации эноксифена в плазме у гомозигот по *CYP3A5\*3* относительно пациенток, имеющих хотя бы одну активную аллель *CYP3A5\*1* [11].

### **3.3. Прогностическое моделирование эстрогензависимых нежелательных лекарственных реакций тамоксифена**

Наиболее важным результатом I этапа исследования явилось построение 5 логистических функций, позволивших разработать прогностические модели для определения вероятности развития нежелательных лекарственных реакций эстрогензависимых (НЛР) у пациенток, находящихся на эндокринотерапии ТАМ, подробно описанные нами ранее [129, 130].

Нами была разработана прогностическая модель для определения вероятности развития комбинированной конечной точки (полип, гиперплазия эндометрия, АМК) в зависимости от анамнестических и генетических факторов риска с помощью метода бинарной логистической регрессии. В результате

пошагового отбора факторов методом исключения была получена логистическая функция, включающая 9 предикторов. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением (1):

$$p = \frac{1}{(1 + e^{-z})} \times 100\%$$

$$z = -1,67 + 1,08 \times X_{\text{Снижение массы}} - 0,69 \times X_{\text{Менопауза}} - 0,035 \times X_{\text{Возраст}} + \\ 1,33 \times X_{\text{Астения}} + 1,08 \times X_{\text{Кол-во родов}} + 0,374 \times X_{\text{Кол-во беременностей}} + \\ 0,614 \times X_{\text{ABCB1}_{\text{TT}}} + 1,61 \times X_{\text{CYP2D6*4}_{\text{GG}}} + 0,66 \times X_{\text{CYP3A5}_{\text{GG}}},$$

где  $p$ - вероятность развития комбинированной конечной точки (полип, гиперплазия эндометрия, АМК) (в долях единицы);  $X_{\text{снижение_массы}}$  – снижение массы тела в течении лечения, в кг;  $X_{\text{постменопауза}}$  – наличие постменопаузы (0-нет, 1- есть);  $X_{\text{возраст}}$ - возраст, лет ;  $X_{\text{астения}}$  – наличие астении (0-нет, 1- есть);  $X_{\text{кол_во_родов}}$  – количество родов;  $X_{\text{кол_во_беременностей}}$ - количество беременностей;  $X_{\text{ABCB1}_{\text{TT}}}$  – наличие генотипа TT полиморфного варианта *ABCB1* 3435 (0-нет, 1- есть);  $X_{\text{CYP2D6*4}_{\text{GG}}}$ - наличие генотипа GG полиморфного варианта *CYP2D6\*4* (0-нет, 1- есть);  $X_{\text{CYP3A5}_{\text{GG}}}$ - наличие генотипа GG полиморфного варианта *CYP3A5\*3* (0-нет, 1- есть);

Исходя из значений регрессионных коэффициентов, такие факторы, как снижение массы тела, наличие астении, увеличение количества родов, наличие генотипа TT полиморфного варианта *ABCB1* 3435, наличие генотипа GG полиморфного варианта *CYP2D6\*4*, GG полиморфного варианта *CYP3A5\*3* имеют прямую связь с вероятностью развития комбинированной конечной точки. В то время как наличие менопаузы, увеличение количества беременностей и увеличение возраста уменьшают вероятность развития комбинированной конечной точки (Рисунок 3.3).

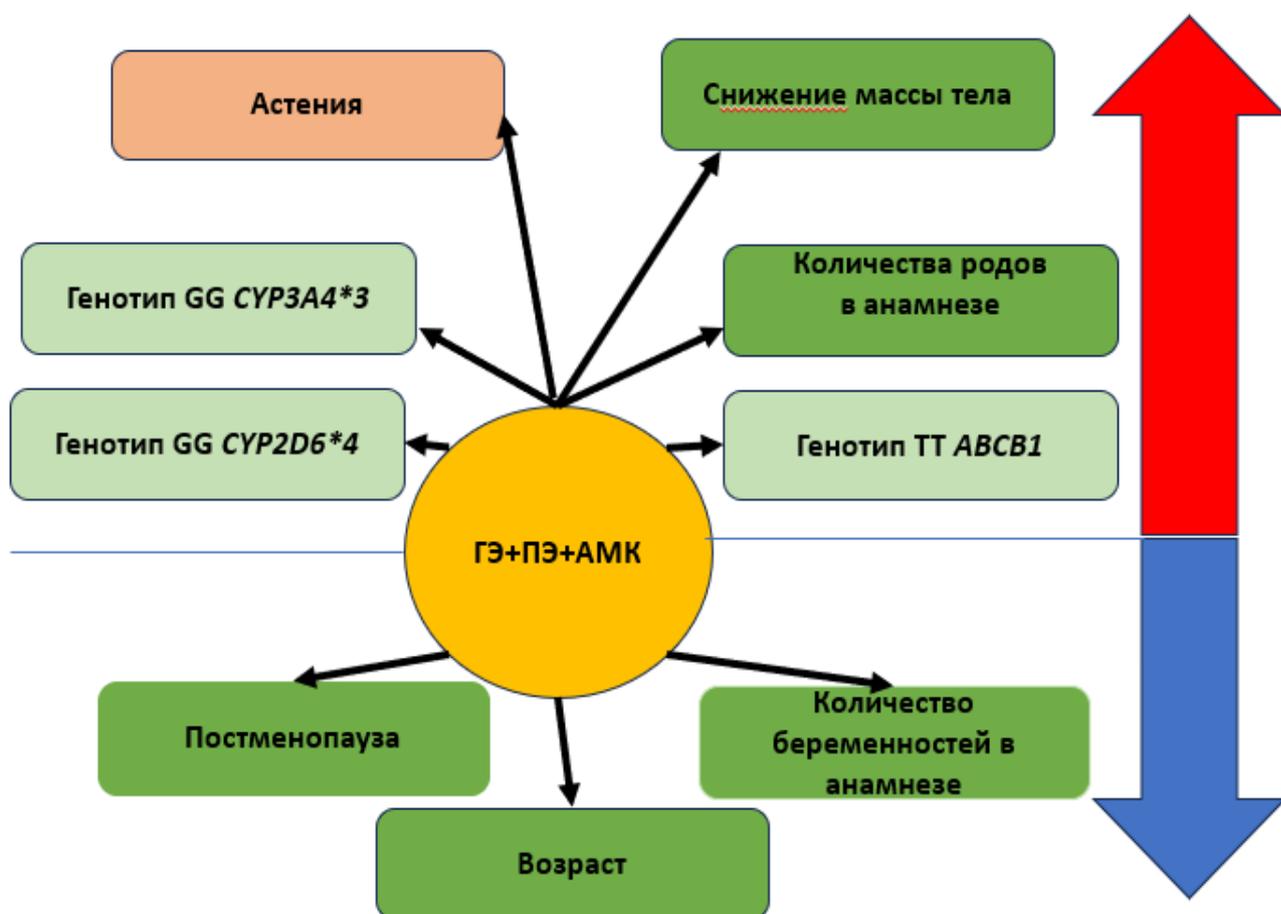


Рисунок 3.3 - Схематическое изображение прогностической модели развития комбинированной конечной точки у пациенток с РМЖ, находящихся на терапии ТАМ

Полученная прогностическая модель является статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Согласно коэффициенту детерминации Найджеркерка, модель учитывает 40% факторов, определяющих развитие комбинированной конечной точки. В Таблице 3.11 определены параметры связи каждого из предикторов модели с шансами развития комбинированной конечной точки.

С помощью ROC-анализа было определено наиболее оптимальное значение прогностической функции  $P$ . Полученная кривая представлена на Рисунке 3.4. Площадь под ROC- кривой составила  $0,827 \pm 0,043$  (95% ДИ: 0,743-0,911). Значение логистической функции  $P$  в точке cut-off составило 0,273. Пациентам со значениями  $P$ , равными 0,273 или выше предсказывался высокий риск развития ГЭ, полипа эндометрия и АМК, а при  $P < 0,273$  - низкий риск.

Таблица 3.11 - Оценка связи предикторов модели с шансами развития комбинированной конечной точки

Предиктор	COR (95% CI)	p	AOR (95% CI)	p
Снижение массы тела	2,4 (0,93-6,13)	0,07	2,94 (0,98-8,8)	0,054
Наличие менопаузы	0,55 (0,23-1,3)	0,160	0,5 (0,14-1,8)	0,302
Возраст	0,96 (0,9-1,01)	0,113	0,97 (0,89-1,05)	0,393
Астения	3,2 (1,3-7,3)	0,009*	3,78 (1,3-11)	0,014*
Количество родов	1,8 (1,02-3,1)	0,041*	2,94 (1,13-7,66)	0,027*
Количество беременностей	0,97 (0,76-1,2)	0,804	0,689 (0,42-1,12)	0,132
ТТ ABCB1 3435	2,77 (1,16-6,6)	0,021*	1,85 (0,64-5,3)	0,255
GG CYP2D6*4	2,6 (1,07-6,4)	0,035*	5 (1,6-15,6)	0,006*
GG CYP3A5*3	1,15 (0,49-2,7)	0,746	1,9 (0,66-5,59)	0,227

\*статистически значимая закономерность ( $p < 0,05$ )

Чувствительность модели (1) при выбранном значении точки cut-off составила 82,4% (28 верных прогнозов из 34 случаев комбинированной конечной точки), специфичность составила 72,9% (51 верных прогнозов из 70 случаев отсутствия развития комбинированной конечной точки).

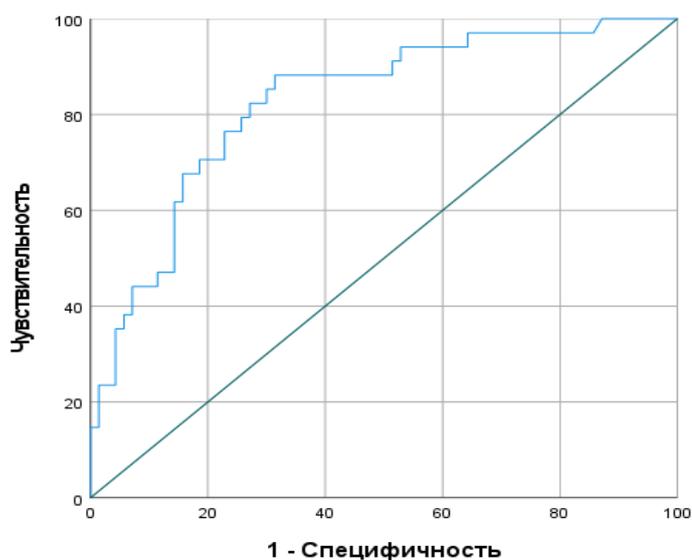


Рисунок 3.4 – ROC-кривая, характеризующая зависимость прогноза комбинированной конечной точки от значения логистической функции P

Общая диагностическая эффективность - 76%. Согласно результатам, независимыми предикторами развития комбинированной конечной точки являются наличие астении, количество родов, наличие генотипа GG полиморфного варианта *CYP2D6*\*4, генотипа TT полиморфного варианта *ABCB1* 3435 и GG полиморфного варианта *CYP3A5*\*3.

Была разработана прогностическая модель для определения вероятности возникновения приливов при приеме тамоксифена в зависимости от анамнестических и генетических факторов риска с помощью метода бинарной логистической регрессии. В результате пошагового отбора факторов методом исключения была получена логистическая функция, включающая 7 предикторов. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением (2):

$$p = \frac{1}{(1 + e^{-z})} \times 100\%$$

$$z = 1,45 - 1,58 \times X_{\text{луч\_тер}} + 0,66 \times X_{\text{астения}} + 1,76 \times X_{\text{гипер\_энд}} + 1,87 \times X_{AG\_CYP3A5} \\ + 1,46 \times X_{TT\_ABCB1} + 2,04 \times X_{CC\_ABCB1} - 0,78 \times X_T,$$

где  $p$  - вероятность развития приливов (в долях единицы);  $X_{\text{луч\_тер}}$  - лучевая терапия (0-нет, 1-есть);  $X_{\text{астения}}$  - астения (0-нет, 1-есть);  $X_{\text{гипер\_энд}}$  - гиперплазия эндометрия (0-нет, 1-есть);  $X_{AG\_CYP3A5}$  - генотип AG полиморфного варианта *CYP3A5*\*3 (0-нет, 1-есть);  $X_{TT\_ABCB1}$  3435 - генотип TT полиморфного варианта *ABCB1* 3435 (0-нет, 1-есть),  $X_{CC\_ABCB1}$  3435 - генотип CC полиморфного варианта *ABCB1* 3435 (0-нет, 1-есть);  $X_T$  - распространенность первичной опухоли (T) по классификации TNM.

В соответствии с полученными эффективными (>85%) прогностическими моделями, доказано ( $p < 0,001$ ), что такие факторы, как астения, гиперплазия эндометрия, носительство генотипа GA полиморфного варианта *CYP3A5*\*3, а также TT и CC генотипы полиморфного варианта *ABCB1* 3435 способствуют вероятности возникновения приливов, в то время как наличие в анамнезе лучевой

терапии и более развитое распространение опухоли (Т) по классификации TNM, наоборот, препятствуют их появлению (Рисунок 3.5).

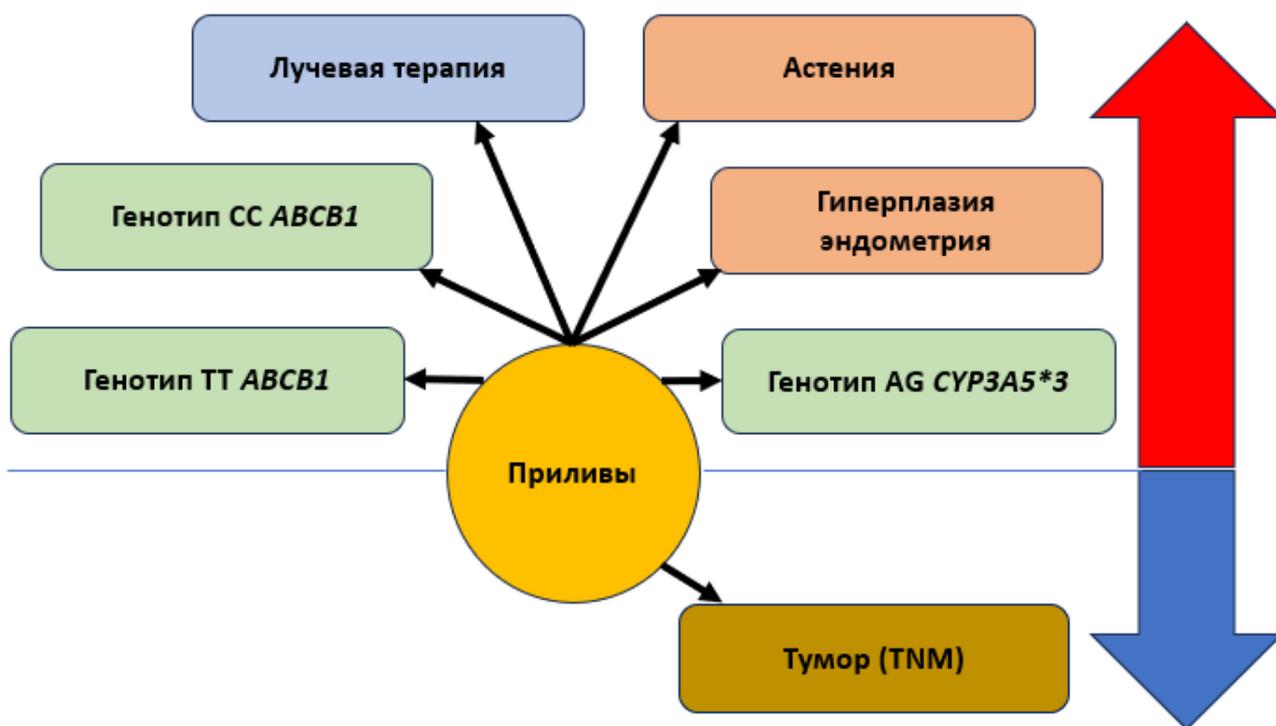


Рисунок 3.5 - Схематическое изображение прогностической модели развития приливов у пациенток с РМЖ, находящихся на терапии TAM

Полученная регрессионная модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджеркера, модель учитывает 36,9% факторов, определяющих развитие приливов.

В Таблице 3.12 определены параметры связи каждого из предикторов модели с шансами выявления приливов.

Таблица 3.12 - Оценка связи предикторов модели с шансами выявления приливов

Предиктор	COR (95% CI)	p	AOR (95% CI)	p
Лучевая терапия	0,35 (0,14-0,8)	0,021*	0,206 (0,07-0,59)	0,003*
Астения	2,1 (0,98-4,74)	0,054	1,94 (0,74-5,04)	0,177
Гиперплазия эндометрия	3,08 (1,06-8,9)	0,037*	5,79 (1,37-24,5)	0,017*
Генотип AG полиморфного варианта CYP3A5*3	3,3 (0,89-12,3)	0,098	6,51 (1,48-28,56)	0,013*

Продолжение Таблицы 3.12

Предиктор	COR (95% CI)	p	AOR (95% CI)	p
Генотип AG полиморфного варианта <i>CYP3A5*3</i>	3,3 (0,89-12,3)	0,098	6,51 (1,48-28,56)	0,013*
Генотип TT полиморфного варианта <i>ABCB1 3435</i>	1,59 (0,71-3,6)	0,259	4,31 (1,43-13,03)	0,01*
Генотип CC полиморфного варианта <i>ABCB1 3435</i>	1,95 (0,74-5,1)	0,169	7,7 (2,11-28,08)	0,002*
Величина распространенности опухоли (T)	0,65 (0,43-0,97)	0,041*	0,46 (0,27-0,79)	0,005*

\*статистически значимая закономерность ( $p < 0,05$ )

Согласно результатам, наличие таких факторов, как лучевая терапия, гиперплазия эндометрия, а также величина распространенности опухоли по T являются независимыми предикторами развития приливов. С помощью ROC-анализа было определено наиболее оптимальное значение прогностической функции P. Полученная кривая представлена на Рисунке 3.6.

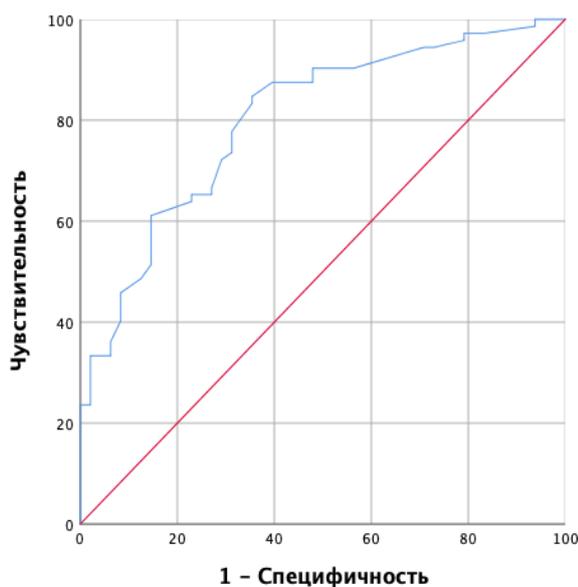


Рисунок 3.6 - ROC-кривая, характеризующая зависимость прогноза приливов от значения логистической функции P

Площадь под ROC- кривой составила  $0,802 \pm 0,04$  (95% ДИ: 0,723-0,881). Значение логистической функции P в точке cut-off составило 0,587. Пациентам со значениями P, равными 0,587 или выше предсказывался высокий риск развития приливов. При  $P < 0,587$  прогнозировался низкий риск развития приливов. Чувствительность модели (1) при выбранном значении точки cut-off составила 77,8% (56 верных прогнозов из 72 случаев наличия приливов), специфичность составила 68,8% (33 верных прогнозов из 48 случаев отсутствия приливов). Общая диагностическая эффективность - 74,2%.

Была разработана прогностическая модель для определения вероятности возникновения астении при приеме тамоксифена в зависимости от анамнестических и генетических факторов риска с помощью метода бинарной логистической регрессии. В результате пошагового отбора факторов методом исключения была получена логистическая функция, включающая 7 предикторов. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением (3):

$$p = \frac{1}{(1 + e^{-z})} + 100\%$$

$$z = -1,76 + 2,37 \times X_{\text{боли в костях}} + 1,16 \times X_{GA_{CYP2C19*2}} - 1,62 \times X_{BRCA2} + 0,185 \times X_{M\text{-эхо}} + 0,58 \times X_{\text{роды}} - 0,36 \times X_{\text{беремен}} - 1,1 \times X_{CC_{CYP2C9*2}},$$

где p - вероятность развития астении (в долях единицы);  $X_{\text{боли\_в\_костях}}$  - боли в костях (0-нет, 1-есть);  $X_{GA_{CYP2C19*2}}$  - генотип GA полиморфного варианта  $CYP2C19*2*2$  (0-нет, 1-есть);  $X_{BRCA2}$  - наличие гена BRCA 2 (0-нет, 1-есть);  $X_{M\text{-эхо}}$  - M-эхо (мм);  $X_{\text{роды}}$  - количество родов в анамнезе;  $X_{\text{беремен}}$  - количество беременностей в анамнезе;  $X_{CC_{CYP2C9*2}}$  - генотип CC  $CYP2C9*2$  (0-нет, 1-есть)

Боли в костях, носительство генотипа GA полиморфного варианта  $CYP2C19*2$ , значение M-эхо более 12 мм, количество родов в анамнезе провоцируют возникновение астении, в то время как обнаружение гена  $BRCA2$ , большее количество беременностей в анамнезе и генотипа CC полиморфного варианта  $CYP2C9*2$ , наоборот, препятствуют ее возникновению (Рисунок 3.7).



Рисунок 3.7 - Схематическое изображение прогностической модели развития астении у пациенток с РМЖ, находящихся на терапии ТАМ

Полученная регрессионная модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджеркера, модель учитывает 41,6% факторов, определяющих развитие диспепсии. Согласно результатам, наличие таких факторов, как боли в костях и значение М-эхо являются независимыми предикторами развития астении (Таблица 3.13).

Таблица 3.13 - Оценка связи предикторов модели с шансами выявления астении

Предиктор	COR (95% CI)	p	AOR (95% CI)	p
Боли в костях	5,96 (2,6-13,6)	<0,001*	10,7 (3,6-31,5)	<0,001*
Генотип GA полиморфного варианта <i>CYP2C19*2</i>	1,84 (0,8-4,3)	0,146	3,18 (1,09-9,3)	0,034*
BRCA 2	0,32 (0,04-2,8)	0,408	0,2 (0,02-2,3)	0,197

Продолжение Таблицы 3.13

Предиктор	COR (95% CI)	p	AOR (95% CI)	p
М-эхо	1,2 (1,07-1,3)	0,001*	1,2 (1,06-1,36)	0,004*
Количество родов	1,46 (0,9-2,4)	0,122	1,8 (0,8-4)	0,161
Количество беременностей	1,02 (0,83-1,3)	0,827	0,69 (0,47-1,03)	0,069
Генотип СС полиморфного варианта <i>CYP2C9*2</i>	0,42 (0,17-0,99)	0,073	0,332 (0,11-0,97)	0,045*

\*статистически значимая закономерность ( $p < 0,05$ )

С помощью ROC-анализа было определено наиболее оптимальное значение прогностической функции Р. Полученная кривая представлена на Рисунке 3.8.

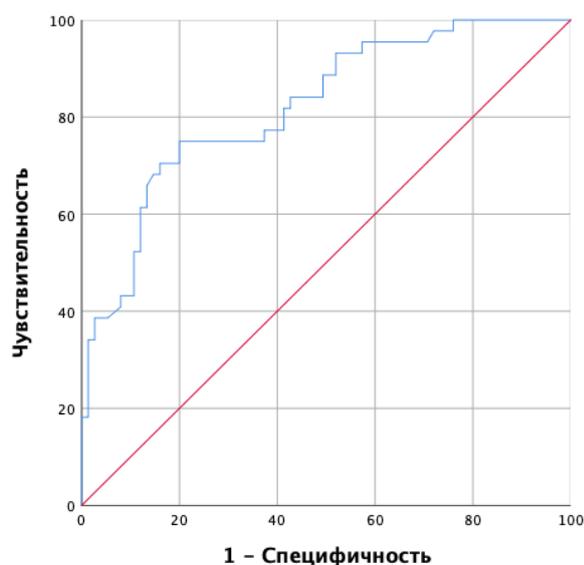


Рисунок 3.8 - ROC-кривая, характеризующая зависимость прогноза развития астении от значения логистической функции Р

Площадь под ROC- кривой составила  $0,821 \pm 0,039$  (95% ДИ: 0,744-0,898). Значение логистической функции Р в точке cut-off составило 0,392. Пациентам со значениями Р, равными 0,392 или выше предсказывался высокий риск развития астении. При  $P < 0,392$  прогнозировался низкий риск развития астении. Чувствительность модели составила 75% (33 верных прогнозов из 44 случаев

астении), специфичность составила 80% (60 верных прогнозов из 75 случаев отсутствия астении). Диагностическая эффективность модели составила 78,2%.

Была разработана прогностическая модель для определения вероятности возникновения болей в костях при приеме тамоксифена в зависимости от анамнестических и генетических факторов риска с помощью метода бинарной логистической регрессии. В результате пошагового отбора факторов методом исключения была получена логистическая функция, включающая 8 предикторов. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением (4):

$$p = \frac{1}{(1 + e^{-z})} + 100\%$$

$$z = -5,38 + 1,67 \times X_{\text{диспепсия}} - 0,72 \times X_{\text{луч_тер}} + 1,71 \times X_{\text{постменопауза}} + 0,55 \times X_{\text{аборт}} + 0,97 \times X_{\text{выкидыш}} + 0,12 \times X_{\text{ИМТ}} + 1,23 \times X_{\text{СТ\_ABCB1}},$$

где  $p$  - вероятность развития болей в костях (в долях единицы);  $X_{\text{диспепсия}}$  - наличие диспепсии (0-нет, 1-есть);  $X_{\text{луч_тер}}$  - лучевая терапия в анамнезе (0-нет, 1-есть);  $X_{\text{астения}}$  - наличие астении (0-нет, 1-есть);  $X_{\text{постменопауза}}$  - наличие постменопаузы (0-нет, 1-есть);  $X_{\text{аборт}}$  - аборт в анамнезе (0-нет, 1-есть);  $X_{\text{выкидыш}}$  - выкидыш в анамнезе (0-нет, 1-есть);  $X_{\text{ИМТ}}$  - индекс массы тела (кг/м<sup>2</sup>);  $X_{\text{СТ\_ABCB1}}$  - генотип СТ полиморфного варианта *ABCB1* 3435 (0-нет, 1-есть)

Такие факторы, как диспепсия, астения, постменопауза, увеличение количества аборт и выкидышей в анамнезе, а также повышение ИМТ и носительство генотипа СТ полиморфного варианта *ABCB1* 3435 будут способствовать вероятности появления болей в костях, в то время как лучевая терапия, наоборот, будет препятствовать их возникновению (Рисунок 3.9).

Полученная регрессионная модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджеркерка, модель учитывает 42,3% факторов, определяющих развитие диспепсии. В Таблице 3.14 определены параметры связи каждого из предикторов модели с шансами выявления болей в костях.

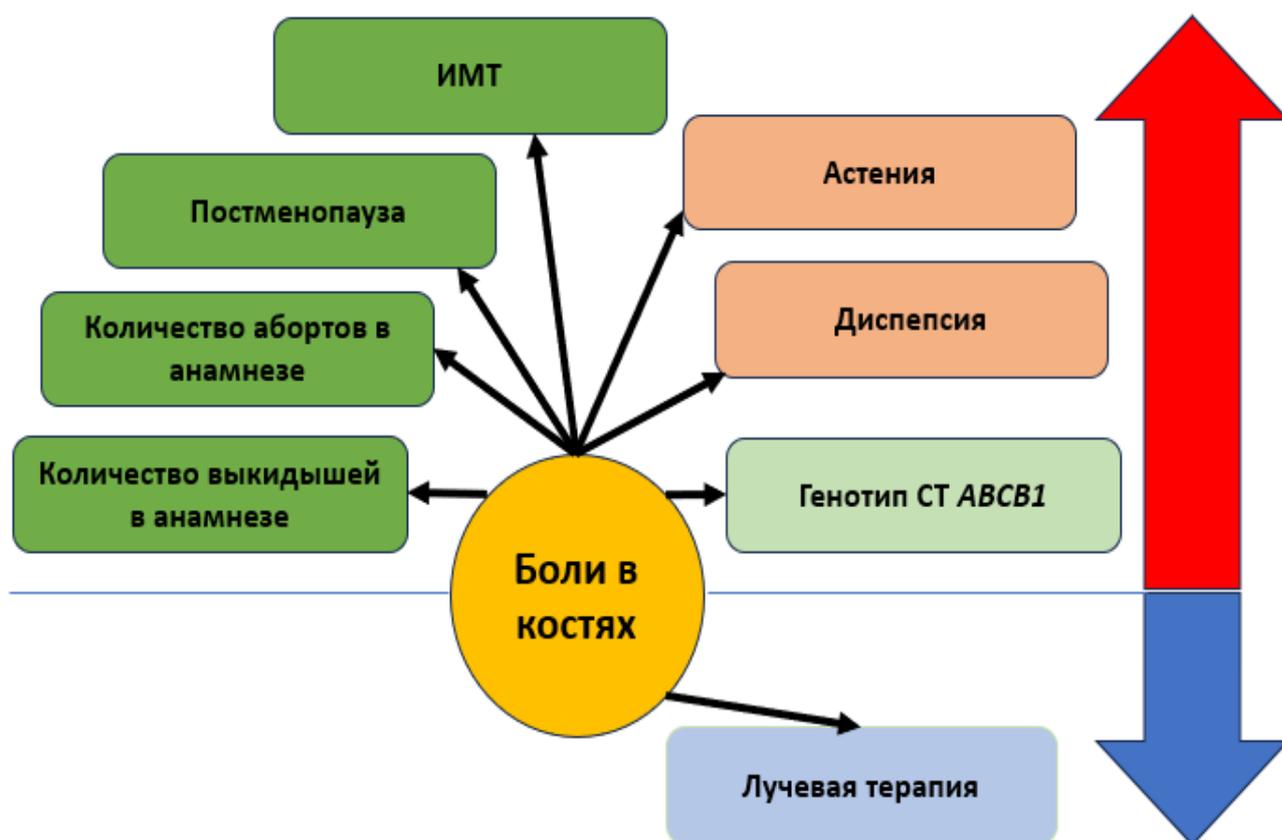


Рисунок 3.9 - Схематическое изображение прогностической модели развития болей в костях у женщин с РМЖ, находящихся на терапии ТАМ

Согласно результатам, наличие таких факторов, как диспепсия, астения, значение ИМТ и генотип СТ полиморфного варианта *ABCB1* 3435 являются независимыми предикторами развития болей в костях. С помощью ROC-анализа было определено наиболее оптимальное значение прогностической функции P. Полученная кривая представлена на Рисунке 3.10. Площадь под ROC- кривой составила  $0,840 \pm 0,039$  (95% ДИ: 0,763-0,917). Значение логистической функции P в точке cut-off составило 0,288.

Таблица 3.14 - Оценка связи предикторов модели с шансами выявления болей в костях

Предиктор	COR (95%CI)	p	AOR (95% CI)	p
Диспепсия	5,94 (2-17,2)	0,001*	5,34 (1,5-19,5)	0,011*
Лучевая терапия	0,62 (0,27-1,4)	0,252	0,48 (0,16-1,5)	0,203

Продолжение Таблицы 3.14

Предиктор	COR (95%CI)	p	AOR (95% CI)	p
Астения	5,9 (2,6-13,6)	<0,001*	5,5 (2-15,1)	0,001*
Постменопауза	2,3 (1,1-4,8)	0,038*	2,4 (0,86-6,6)	0,093
Аборт	1,8 (0,85-3,9)	0,121	1,74 (0,64-4,7)	0,278
Наличие выкидыша	1,26 (0,49-3,2)	0,635	2,64 (0,8-8,7)	0,117
ИМТ	1,1 (1-1,2)	0,023*	1,13 (1-1,25)	0,039*
Генотип СТ полиморфного варианта <i>ABCBI</i> 3435	2,7 (1,1-6,7)	0,033*	3,4 (1,12-10,4)	0,03*

Пациентам со значениями P, равными 0,288 или выше предсказывался высокий риск развития болей в костях. При P <0,288 прогнозировался низкий риск развития болей в костях.

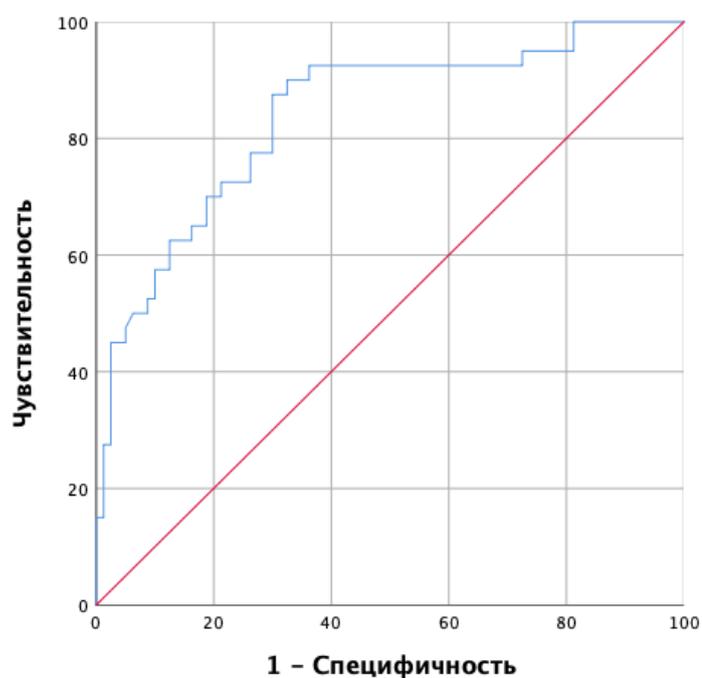


Рисунок 3.10 - ROC-кривая, характеризующая зависимость прогноза развития болей в костях от значения логистической функции P

Чувствительность модели (3) составила 77,5% (31 верных прогнозов из 40 случаев болей в костях), специфичность составила 73,8% (59 верных прогнозов из 80 случаев отсутствия болей в костях). Диагностическая эффективность модели составила 75%.

Была разработана прогностическая модель для определения вероятности возникновения диспепсии при приеме тамоксифена в зависимости от анамнестических и генетических факторов риска с помощью метода бинарной логистической регрессии. В результате пошагового отбора факторов методом исключения была получена логистическая функция, включающая 9 предикторов. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением (5):

$$p = \frac{1}{(1 + e^{-z})} + 100\%$$

$$z = -17,75 + 3,51 \times X_{GG\_CYP2D6} + 3,49 \times X_{химиотерапия} + 2,81 \times X_{боли\ в\ костях} - 3,39 \times X_{аборт} + 5,41 \times X_{снижение\ массы} - 3,46 \times X_{GG\_CYP3A5} - 2,11 \times X_{AG\_CYP3A5} + 2,46 \times X_{CT\_CYP2C9*2} + 0,24 \times X_{возраст},$$

где  $p$ - вероятность развития диспепсии (в долях единицы);  $X_{GG\_CYP2D6}$  – генотип GG полиморфного варианта *CYP2D6* (0-нет, 1-есть);  $X_{химиотерапия}$  – химиотерапия в анамнезе (0-нет, 1-есть);  $X_{боли\_в\_костях}$  – наличие болей в костях (0-нет, 1-есть);  $X_{аборт}$  – аборт в анамнезе (0-нет, 1-есть);  $X_{снижение\_массы}$  – снижение массы тела (кг);  $X_{GG\_CYP3a5}$  – генотип GG полиморфного варианта *CYP3A5* (0-нет, 1-есть);  $X_{AG\_CYP3A5}$  – генотип AG полиморфного варианта *CYP3A5\*3* (0-нет, 1-есть);  $X_{CT\_CYP2C9*2}$  – генотип CT полиморфного варианта *CYP2C9\*2* (0-нет, 1-есть);  $X_{возраст}$  – возраст (лет).

Такие факторы, как носительство генотипа GG полиморфного варианта *CYP2D6\*4* и генотипа CT полиморфного варианта *CYP2C9\*2*, химиотерапия в анамнезе, боли в костях, снижение массы тела, и более старший возраст, вероятно будут провоцировать развитие диспепсии, в то время как количество абортов в

анамнезе, носительство генотипов GG и AG *CYP3A5*\*3, будут тормозить ее появление (Рисунок 3.11).

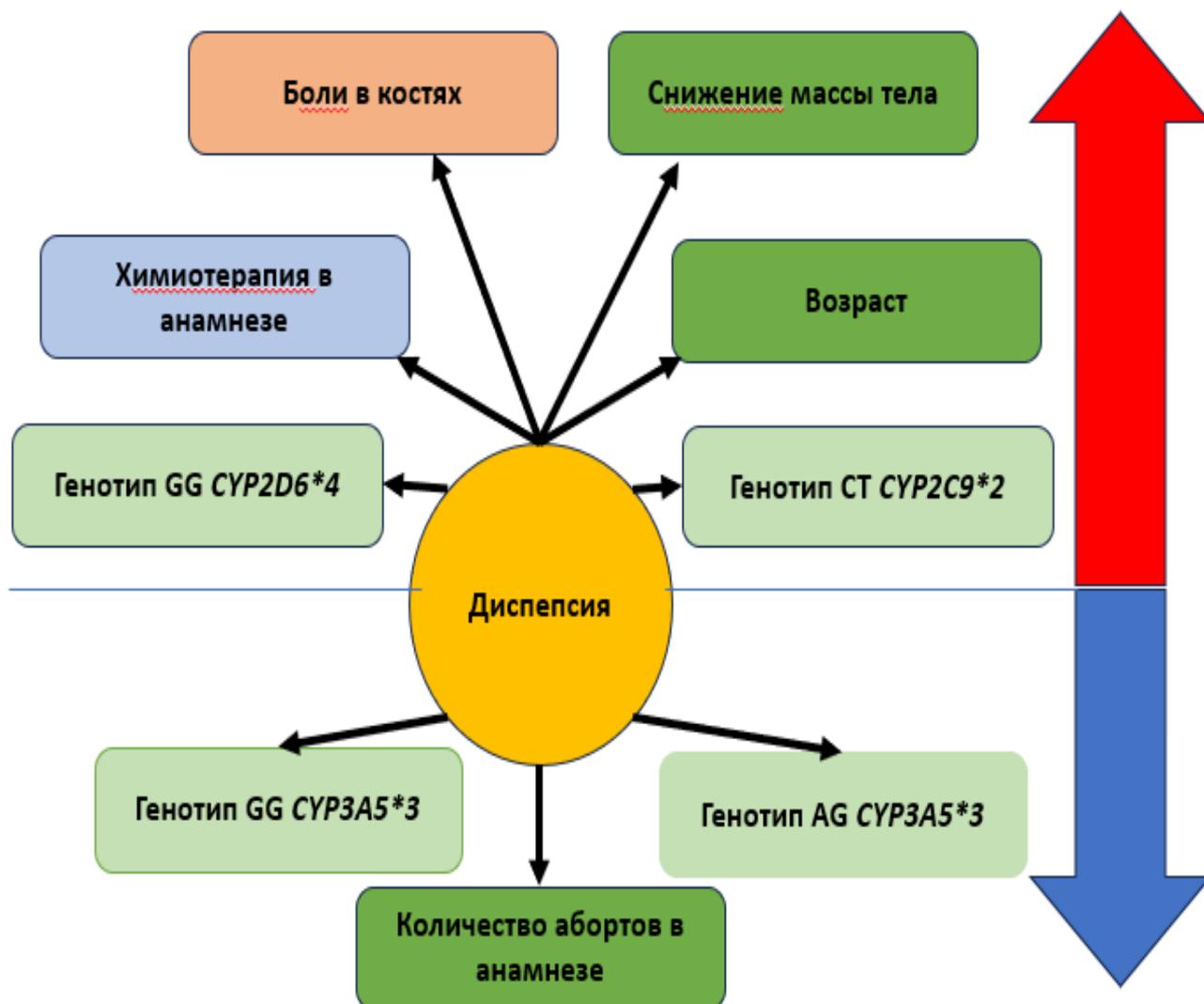


Рисунок 3.11 - Схематическое изображение прогностической модели развития диспепсии у пациенток с РМЖ, находящихся на терапии TAM

Полученная регрессионная модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджеркерка, модель учитывает 63,1% факторов, определяющих развитие диспепсии. В Таблице 3.15 определены параметры связи каждого из предикторов модели с шансами выявления диспепсии.

Согласно результатам, наличие таких факторов, как генотип GG полиморфного варианта *CYP2D6*\*4, боли в костях, генотип GG полиморфного

варианта *CYP3A5\*3* и генотип СТ полиморфного варианта *CYP2C9\*2* являются независимыми предикторами развития диспепсии.

Таблица 3.15 - Оценка связи предикторов модели с шансами выявления диспепсии

Предиктор	COR (95% CI)	p	AOR (95% CI)	p
Генотип GG полиморфного варианта <i>CYP2D6*4</i>	5,4 (1,5-19,8)	0,006*	33,45 (2,1-533)	0,013*
Химиотерапия	1,9 (0,5-7,2)	0,397	30,5 (1,9-491)	0,016*
Боли в костях	5,9 (2,1-17,2)	0,001*	16,55 (2,1-129)	0,007*
Аборт	0,59 (0,22-1,6)	0,331	0,34 (0,002-0,68)	0,027*
Снижение массы тела	3,8 (0,6-24,7)	0,177	222,4 (4,4-11111)	0,007*
Генотип GG полиморфного варианта <i>CYP3A5*3</i>	0,12 (0,04-0,37)	<0,001*	0,03 (0,002-0,44)	0,01*
Генотип AG полиморфного варианта <i>CYP3A5*3</i>	1,27 (0,3-4,9)	0,717	0,12 (0,01-1,12)	0,063
Генотип СТ полиморфного варианта <i>CYP2C9*2</i>	4,1 (1,5-11,7)	0,013*	11,7 (1,27-107,5)	0,03*
Возраст	1,04 (0,97-1,1)	0,264	1,27 (1,03-1,56)	0,024*

\*статистически значимая закономерность ( $p < 0,05$ )

С помощью ROC-анализа было определено наиболее оптимальное значение прогностической функции P. Полученная кривая представлена на Рисунке 3.12. Площадь под ROC- кривой составила  $0,942 \pm 0,022$  (95% ДИ: 0,899-0,985). Значение логистической функции P в точке cut-off составило 0,26. Пациентам со значениями P, равными 0,26 или выше предсказывался высокий риск развития диспепсии. При  $P < 0,26$  прогнозировался низкий риск развития диспепсии.

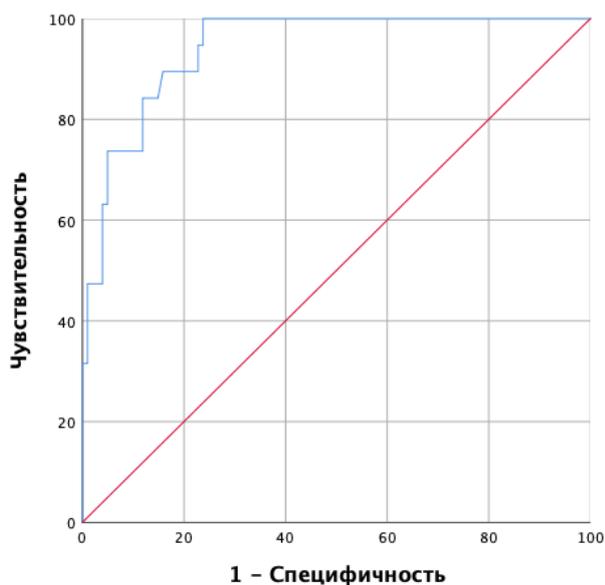


Рисунок 3.12 - ROC-кривая, характеризующая зависимость прогноза развития диспепсии от значения логистической функции P

### 3.4. Приверженность к эндокринотерапии тамоксифеном

В социологическом исследовании, проведенном методом анкетирования, приняли участие 54 пациентки с РМЖ, ранее прошедшие первый фармакогенетический этап исследования. Анкета для пациенток содержала вопросы о частоте наблюдения у врача-онколога и врача — акушера-гинеколога на протяжении 5 лет приема тамоксифена. Из-за малочисленности выборки в данном исследовании для подсчета различий использовались дельта проценты ( $\Delta\%$ ) в каждой группе сравнения с порогом различий в 5%. В проведенном ранее фармакогенетическом исследовании были получены достоверные ассоциации нежелательных лекарственных реакций с фармакогенетикой, что и использовалось нами при описании полученных данных социологического исследования [131–133].

Анкету заполнили 54 пациентки (45% участников исследования). Прогрессирование заболевания наблюдается у 9,26% опрошенных ( $n=5$ ), у 90,74% заболевание протекает без прогрессирования. 59,26% ( $n=32$ ) опрошенных продолжают прием тамоксифена, из них – 100% регулярно и в той же дозе. 40,74% ( $n=22$ ) опрошенных отменили прием тамоксифена (группа «Стоп ТАМ терапия»),

из них – 9 в связи с заменой на другой препарат (ингибитор ароматазы), а 13 по причине самопроизвольного отказа от приема препарата в связи с его плохой переносимостью.

Распространенность всех нежелательных лекарственных реакций (НЛР), за исключением гиперплазии эндометрия, была выше в группе пациенток, отменивших тамоксифен (Таблица 3.16). Возможно, это связано с тем, что, по данным литературы, распространенность ГЭ тем выше, чем больше продолжительность приема тамоксифена [78].

Таблица 3.16 - Распространенность НЛР при приеме ТАМ среди пациенток, которые продолжают прием ТАМ и пациенток, прекративших прием препарата

НЛР	Продолжают терапию ТАМ, n (%)	Стоп ТАМ терапия, n (%)	Δ%
Гиперплазия эндометрия	7 (21,88%)	4 (18,18%)	3,7
Приливы	21 (65,63 %)	17 (77,27%)	-11,64
Астения	15 (46,88%)	12 (54,55%)	-7,67
Боли в костях	15 (46,88%)	12 (54,55%)	-7,67
Диспепсия	5 (15,63%)	2 (22,22%)	-6,59
Всего	32 (100%)	22 (100%)	0

При этом при сравнении подгрупп пациенток, которые отказались от приема тамоксифена в связи с плохой переносимостью препарата и в связи с переходом на терапию препаратами ингибиторов ароматазы (ИА), НЛР были более распространены в первой подгруппе самопроизвольного отказа от приема препарата (Таблица 3.17).

Следует отметить, что пациентки, которые были переведены с терапии ТАМ на прием ИА были достоверно старше, чем пациентки с плохой переносимостью терапии ТАМ ( $58,78 \pm 2,73$  vs  $51,08 \pm 10,3$  соответственно), что не противоречит клиническим рекомендациям по ведению пациенток РМЖ [134].

За 5 лет наблюдения регулярно наблюдались у акушера-гинеколога ( $\geq 1$  посещений в год) 57,4% пациенток (n=31), 42,59% (n=23) пациенток обращались к гинекологу реже 1 раза в год.

Таблица 3.17 - Распространенность НЛР при приеме ТАМ среди пациенток, прекративших прием препарата

НЛР	Отказ от терапии ТАМ в связи с плохой переносимостью, n (%)	Отказ от терапии ТАМ в связи с переходом на ИА, n (%)	Δ%
Гиперплазия эндометрия	3 (23,08%)	1 (11,11%)	11,97
Приливы	10 (76,92%)	7 (77,78%)	-0,88
Астения	8 (61,54%)	4 (44,44%)	17,13
Боли в костях	7 (53,85%)	5 (55,56%)	-1,71
Диспепсия	6 (46,15%)	7 (77,78%)	-31,63
Всего	13 (100%)	9 (100%)	0

Обращает на себя внимание различие между группами в регулярности наблюдения у акушера-гинеколога (Таблица 3.18). Так, в группе пациенток, которые продолжают терапию тамоксифеном, регулярно наблюдались у врача — акушера-гинеколога 75% пациенток (n=24), а в группе пациенток, которые прекратили прием тамоксифена лишь 31,82% (n=7). При этом в подгруппе пациенток, отказавшихся от приема тамоксифена в связи с плохой переносимостью препарата (n=13), регулярность наблюдения была самая низкая - 7,69%.

Таблица 3.18 - Регулярность наблюдения среди пациенток, продолжающих прием ТАМ и завершивших прием препарата

	Продолжают ТАМ терапию, n (%)	Стоп ТАМ терапия, n (%)	
		Отмена ТАМ в связи с плохой переносимостью, n (%)	Отмена ТАМ в связи с переходом на ИА, n (%)
Регулярное наблюдение (≥1 посещений в год)	24 (75%)	7 (31,82%)	
		1 (7,69%)	6 (66,67%)
Нерегулярное наблюдение (<1 посещений в год)	8 (25%)	15 (68,18%)	
		12 (92,3%)	3 (33,33%)
Всего	32 (100%)	22 (100%)	
		13 (100%)	9 (100%)

Регулярность наблюдения у врача-онколога оказалась выше, не реже 1 раза в год посещали онколога 77,78% пациенток (n=42). 35,19% опрошенных (n=19) отметили, что были направлены на консультацию к акушеру-гинекологу врачом-онкологом, а 64,81% (n=35) опрошенных наблюдались у акушера-гинеколога по собственной инициативе. При этом, почти у половины (43,3%) всех женщин, участвующих в социологическом исследовании, наблюдались нежелательные лекарственные реакции со стороны гинекологической сферы (приливы, гиперплазия эндометрия, аномальные маточные кровотечения и полипы эндометрия), которые требовали обращения к врачу — акушеру-гинекологу как для коррекции выявленных нарушений, так и для своевременной их профилактики.

Нами были проанализированы жалобы пациенток во взаимосвязи с генетическими данными среди пациенток каждой из подгрупп. Среди пациенток, которые продолжили прием тамоксифена (n=32, 100%) (Рисунок 3.13) гиперплазия эндометрия во время приема препарата была диагностирована у 7 пациенток (21,88%), генотип ТТ полиморфного варианта *ABCB1 3435* был выявлен у 4 пациенток (12,5%). В этой подгруппе у 21 пациентки (65,63%) были жалобы на приливы, из них у 9 (28,13%) - отмечался генотип GG полиморфного варианта *CYP2D6\*4*, характерный для медленных метаболизаторов, который по нашим данным был ассоциирован с повышенной вероятностью возникновения приливов. Жалобы на астению предъявляли 15 человек (46,88%), у всех из них (46,88%) был выявлен AA генотип полиморфного варианта *CYP2C9\*3*. 15 пациенток (46,88%) предъявляли жалобы на боли в костях, из них у 8 пациенток (25%) выявлен генотип GG полиморфного варианта *CYP2D6\*4*, у 7 пациенток (21,88%) выявлен генотип СТ полиморфного варианта *ABCB1 3435*, у всех пациенток этой группы (46,88%) выявлен генотип AA полиморфного варианта *CYP2C9\*3*. Перечисленные выше генотипы, по нашим данным, имели достоверную связь с возникновением болей в костях. Жалобы на диспепсию имели 5 пациенток (15,63%), из них у 2 пациенток (6,25%) выявлен генотип ТТ полиморфного варианта *ABCB1 3435*.

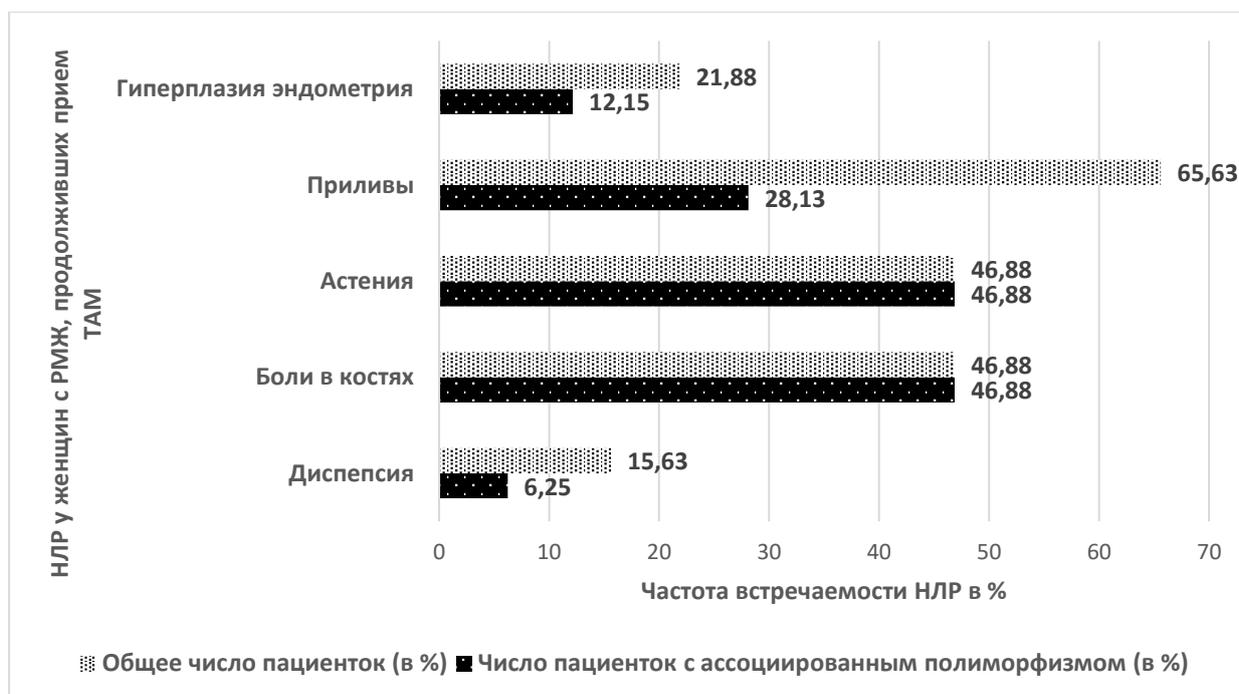


Рисунок 3.13 - Взаимосвязь генотипов и НЛР пациенток в подгруппе, продолживших прием тамоксифена (n=32). Примечание: на рисунке в ряду «Боли в костях» представлены ассоциации только с носительством одного полиморфизма, а именно, АА генотипа *CYP2C9\*3* (максимально представленного в группе)

Среди пациенток, которые прекратили прием тамоксифена в связи с переходом на ингибиторы ароматазы (n=9, 100%) (Рисунок 3.14) приливы отмечались у 7 пациенток (77,78%), из них у 6 пациенток (66,67%) выявлен генотип GG полиморфного варианта *CYP2D6\*4*, характерный для медленных метаболизаторов. Жалобы на астению предъявляли 4 пациентки (44,45%), у всех из них был выявлен генотип АА полиморфного варианта *CYP2C9\*3*. В этой подгруппе пациенток не было зафиксировано ни одного случая гиперплазии эндометрия. 5 пациенток (55,56%) предъявляли жалобы на боли в костях, из них у 4 пациенток (44,45%) выявлен генотип GG полиморфного варианта *CYP2D6\*4*, у 2 пациенток (22,22%) выявлен генотип СТ полиморфного варианта *ABCB1 3435*, у всех пациенток этой группы (55,56%) выявлен генотип АА полиморфного варианта *CYP2C9\*3*. Жалобы на диспепсию предъявляли 2 пациентки (22,22%), у одной из них (11,11%) выявлен генотип ТТ полиморфного варианта *ABCB1 3435*.

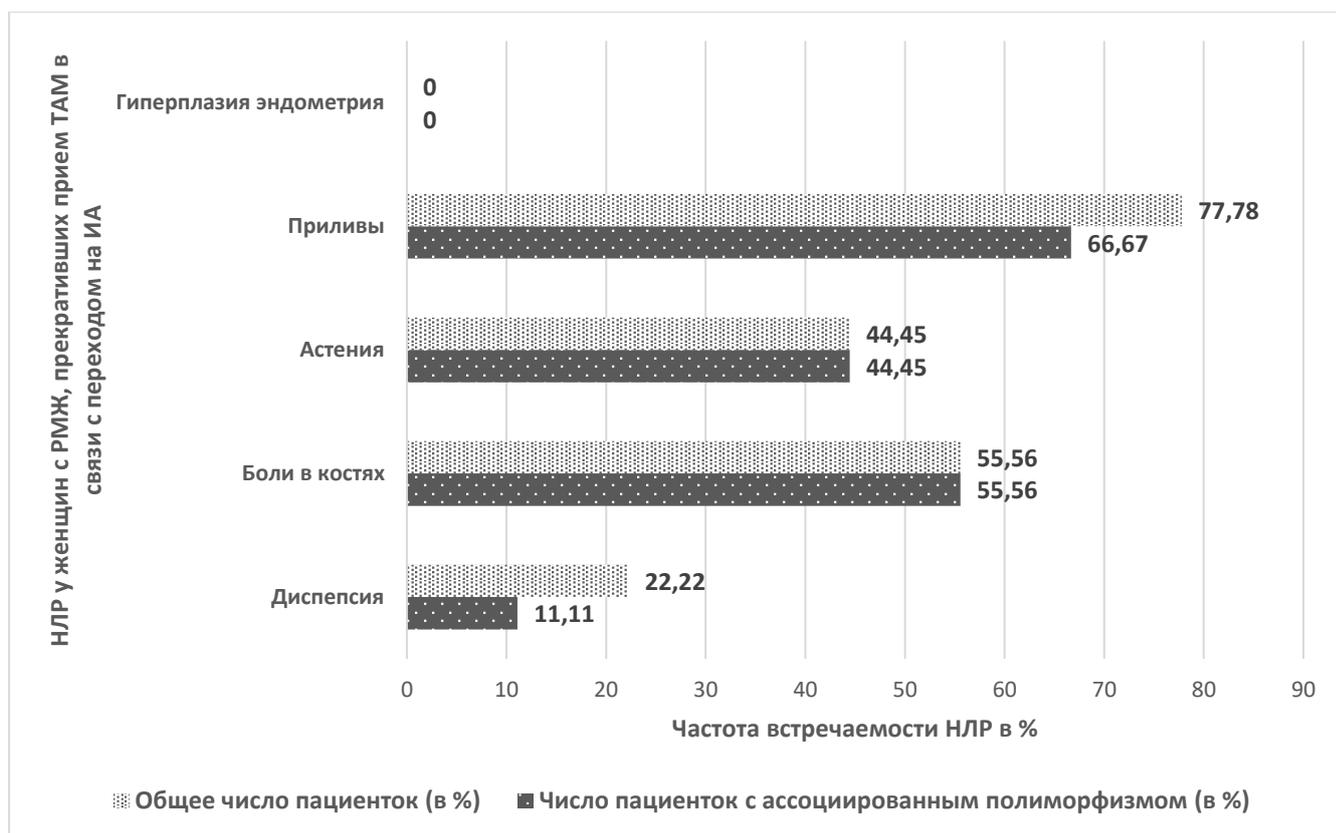


Рисунок 3.14 - Взаимосвязь генотипов и НЛР пациенток в подгруппе, которые прекратили прием тамоксифена в связи с переходом на ингибиторы ароматазы (n=9)

*Примечание:* на рисунке в ряду «Боли в костях» представлены ассоциации только с носительством одного полиморфизма, а именно, AA генотипа *CYP2C9\*3* (максимально представленного в группе)

Среди пациенток, которые самопроизвольно прекратили прием тамоксифена в связи с плохой переносимостью препарата (n=13, 100%) (Рисунок 3.15) 10 пациенток (76,92%) имели жалобы на приливы, из них у 7 (53,85%) отмечался генотип GG полиморфного варианта *CYP2D6\*4*, характерный для медленных метаболизаторов. Жалобы на астению предъявляли 8 человек (61,54%), из них у 7 пациенток (53,85%) выявлен генотип AA полиморфного варианта *CYP2C9\*3*. В этой подгруппе пациенток гиперплазия эндометрия во время приема препарата была диагностирована у 4 пациенток (30,77%), генотип ТТ полиморфного варианта *ABCB1 3435* был выявлен только у одной пациентки (7,69%). 7 пациенток (53,85%) предъявляли жалобы на боли в костях, из них у 4 пациенток (30,77%) выявлен генотип GG полиморфного варианта *CYP2D6\*4*, у 4 пациенток (30,77%) выявлен

генотип СТ полиморфного варианта *ABCB1 3435*, у всех пациенток этой группы (53,85%) выявлен генотип АА полиморфного варианта *CYP2C9\*3*.

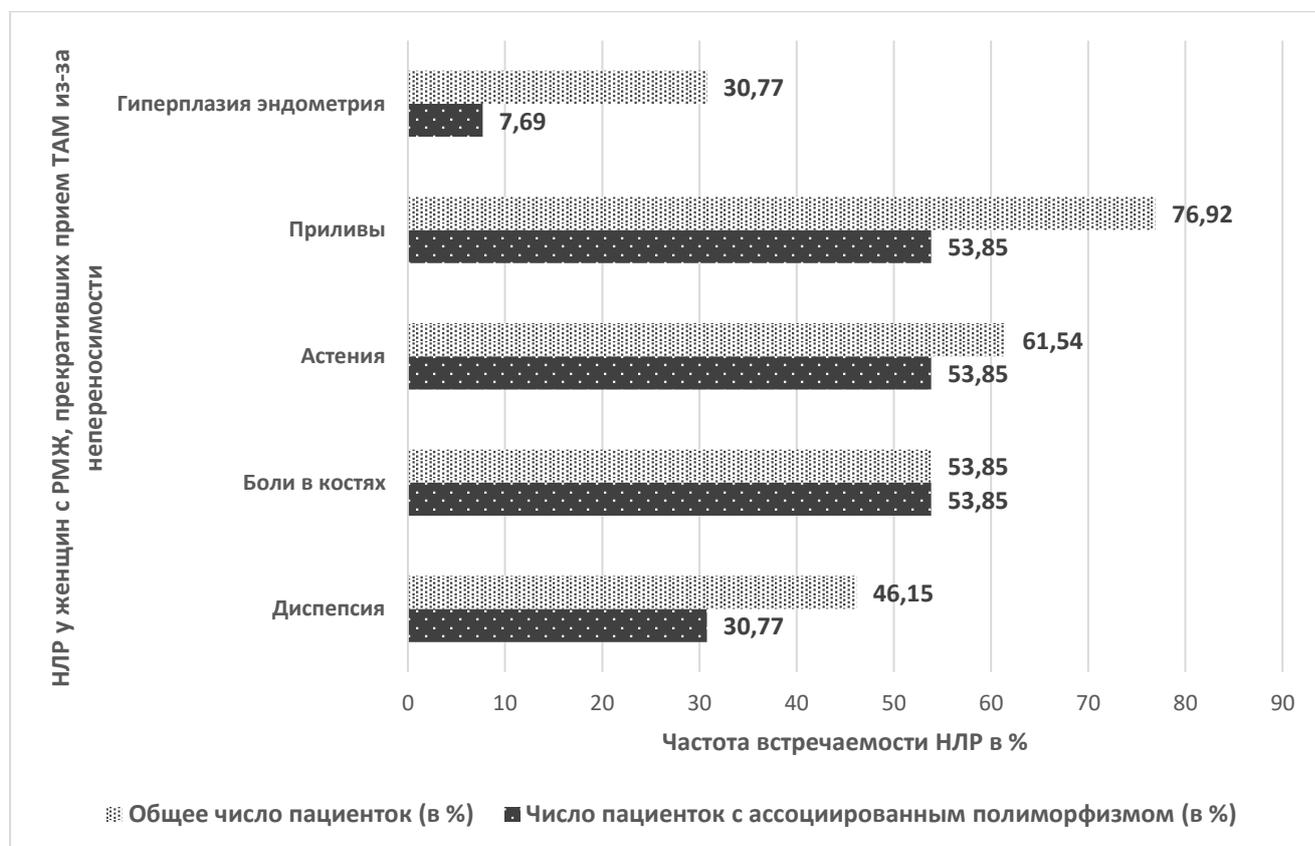


Рисунок 3.15 - Взаимосвязь генотипов и НЛР пациенток в подгруппе, которые прекратили прием тамоксифена в связи с плохой переносимостью препарата (n=13)  
*Примечание:* на рисунке в ряду «Боли в костях» представлены ассоциации только с носительством одного полиморфизма, а именно, АА генотипа *CYP2C9\*3* (максимально представленного в группе)

Перечисленные выше генотипы, по нашим данным, имели достоверную связь с возникновением болей в костях. Жалобы на диспепсию имели 6 пациенток (46,15%), из них у 4 пациенток (30,77%) выявлен генотип ТТ полиморфного варианта *ABCB1 3435*.

Значимые генотипы, обнаруженные по результатам ассоциативного анализа, по каждому НЛР были представлены в одиночном варианте за исключением болей в костях. НЛР «боли в костях» имели ассоциации с тремя генотипами и по разному были представлены в группах сравнения, что наглядно отражено на Рисунке 3.16. Так все три значимых генотипа (GG *CYP2D6\*4*, СТ *ABCB1 3435* и АА *CYP2C9\*3*)

были максимально представлены в группе пациенток с РМЖ, прекративших прием ТАМ в связи с плохой переносимостью (46,88%, 55,56% и 53,85% соответственно). Различия в преобладании частоты встречаемости «болей в костях», ассоциированных с генетическим полиморфизмом, в группе прекративших прием ТАМ из-за непереносимости по сравнению с группами продолживших прием ТАМ и прекративших прием ТАМ в связи с переходом на ИА были >5%, поэтому полученные различия можно считать достоверными (Рисунок 3.16).

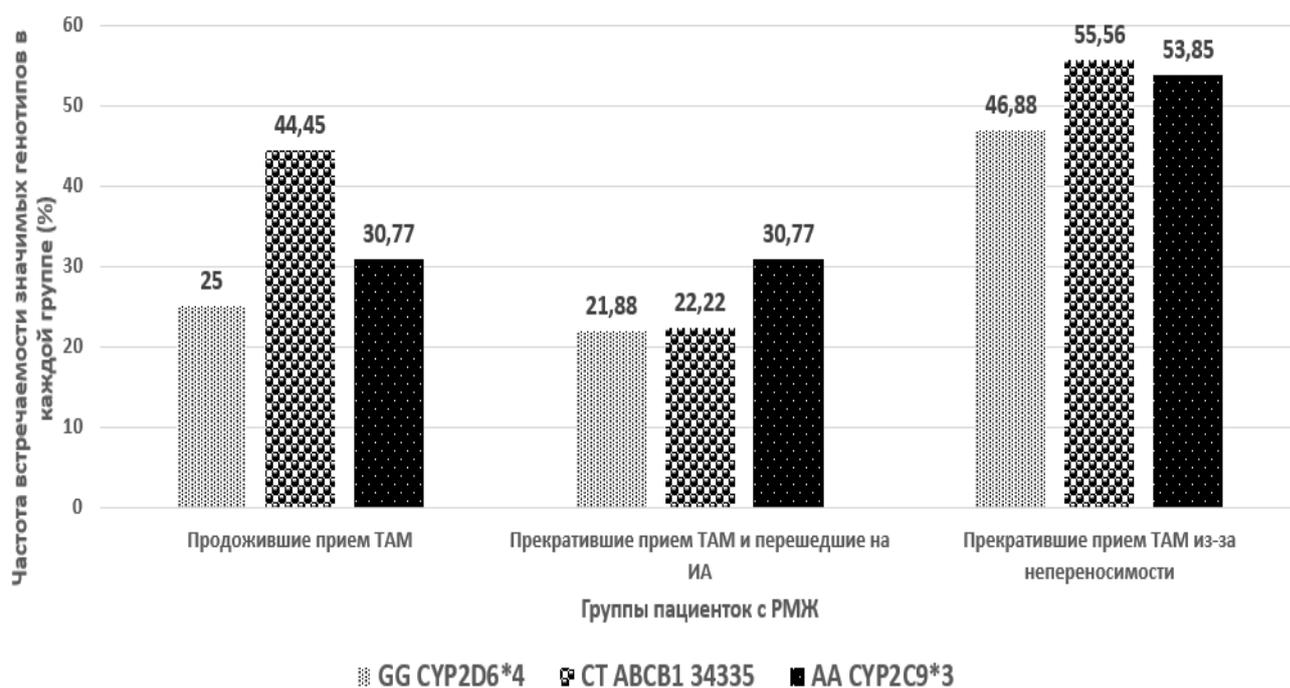


Рисунок 3.16 – Сравнение частоты встречаемости НЛР «боли в костях», ассоциированных с генетическим полиморфизмом (GG *CYP2D6*\*4, ST *ABCB1* 34335 и AA *CYP2C9*\*3), в трех группах пациенток с РМЖ: 1) продолживших прием ТАМ; 2) прекративших прием ТАМ в связи с переходом на ИА; 3) прекративших прием ТАМ в связи с плохой переносимостью

Таким образом, выявленная тенденция возникновения более выраженных нежелательных лекарственных реакций у пациенток, которые являются носителями соответствующих полиморфных вариантов генов, кодирующих ферменты цитохромной системы Р-450 и белки-транспортеры лекарственных средств, наблюдается во всех подгруппах пациенток (Таблица 3.19).

Таблица 3.19 - Сравнение частоты встречаемости взаимосвязей НЛР тамоксифена с наличием полиморфных вариантов генов (согласно результатам I этапа) в трех группах пациенток

	Продолжили прием ТАМ (n=32)		Прекратили прием ТАМ в связи с переходом на ИА (n=9)		Прекратили прием ТАМ в связи с плохой переносимостью (n=13)	
	Всего пациенток, абс/%	Пациенток с ассоциированным полиморфизмом, абс/%	Всего пациенток, абс/%	Пациенток с ассоциированным полиморфизмом, абс/%	Всего пациенток, абс/%	Пациенток с ассоциированным полиморфным вариантом, абс/%
<b>ГЭ</b>	7 / 21,88	4 / 12,5	-	-	4 / 30,77	1 / 7,69
<b>Приливы</b>	21 / 65,63	9 / 28,13	7 / 77,78	6 / 66,67	10 / 76,92	7 / 53,85
<b>Астения</b>	15 / 46,88	15 / 46,88	4 / 44,45	4 / 44,45	8 / 61,54	7 / 53,85
<b>Боли в костях</b>	15 / 46,88	8 / 25	5 / 55,56	4 / 44,45	7 / 53,85	4 / 30,77
<b>Диспепсия</b>	5 / 15,63	2 / 6,25	2 / 22,22	1 / 11,11	6 / 46,15	4 / 30,77

*Примечание:* на рисунке в ряду «Боли в костях» представлены ассоциации только с носительством одного полиморфного варианта, а именно, генотипа AA полиморфного варианта *CYP2C9\*3* (максимально представленного в группе). ТАМ – тамоксифен; ИА – ингибиторы ароматазы;

\*статистически значимая закономерность ( $p < 0,05$ )

При проведении сравнительного анализа частоты встречаемости взаимосвязей нежелательных лекарственных реакций (НЛР) тамоксифена (ТАМ) с носительством полиморфных вариантов в трех группах пациенток: 1) – продолжающих прием ТАМ (n=32), 2) – переведенных на прием ингибиторов ароматазы (ИА) (n=9), и 3) – прекративших прием ТАМ из-за непереносимости (n=13), - обнаружено следующее:

— Приливы, ассоциированные с носительством генотипа GG полиморфного варианта *CYP2D6\*4*, характерного для медленных метаболизаторов, чаще встречались в группе пациенток с заменой ТАМ на ИА ( $\Delta\%$  38,54) и группе с непереносимостью ТАМ ( $\Delta\%$  25,72), чем в группе пациенток, продолжающих прием тамоксифена;

— Астения, ассоциированная с носительством генотипа AA полиморфного варианта *CYP2C9\*3*, реже встречалась в группе пациенток с заменой ТАМ на ИА ( $\Delta\%$  -2,43) и чаще в группе с непереносимостью ТАМ ( $\Delta\%$  6,97), чем в группе пациенток, продолжающих прием тамоксифена;

— Гиперплазия эндометрия (ГЭ), ассоциированная с носительством генотипа TT полиморфного варианта *ABCB1 3435*, не встречалась в группе пациенток с заменой ТАМ на ИА ( $\Delta\%$  -12,5) но чаще фиксировалась в группе с непереносимостью ТАМ ( $\Delta\%$  4,81), чем в группе пациенток, продолжающих прием тамоксифена;

— Боли в костях, ассоциированные с носительством генотипа GG полиморфного варианта *CYP2D6\*4*, чаще встречались в группе пациенток с заменой ТАМ на ИА ( $\Delta\%$  19,45) и группе с непереносимостью ТАМ ( $\Delta\%$  5,77), с носительством генотипа СТ полиморфного варианта *ABCB1 3435*, чаще встречались в группе пациенток с заменой ТАМ на ИА ( $\Delta\%$  0,42) и группе с непереносимостью ТАМ ( $\Delta\%$  8,97), и с носительством генотипа AA полиморфного варианта *CYP2C9\*3*, чаще встречались в группе пациенток с заменой ТАМ на ИА ( $\Delta\%$  8,68) и группе с непереносимостью ТАМ ( $\Delta\%$  6,97), чем в группе пациенток, продолжающих прием тамоксифена;

— Диспепсия, ассоциированная с носительством генотипа TT полиморфного варианта *ABCB1 3435*, чаще встречалась в группе пациенток с заменой ТАМ на ИА ( $\Delta\%$  4,86) и группе с непереносимостью ТАМ ( $\Delta\%$  24,52), чем в группе пациенток, продолжающих прием тамоксифена.

Учитывая тот факт, что в группе пациенток, переведенных с тамоксифена на ингибитор ароматазы, причина прекращения терапии ТАМ не всегда была связана с плохой переносимостью препарата, то было бы логично сравнивать между собой

только две группы пациенток, продолжающих прием ТАМ и прекративших прием ТАМ из-за непереносимости, тогда результаты представляются более наглядными. Все изучаемые системные эстрогензависимые НЛР, а именно, приливы, астения, боли в костях и диспепсия, ассоциированные с различными полиморфными вариантами (согласно результатам I этапа), преобладали в группе пациенток, прекративших прием ТАМ из-за непереносимости препарата ( $\Delta\%$ : 25,72%, 6,97%, 6,97% и 24,52%, соответственно), по сравнению с группой продолжающих прием ТАМ (Рисунок 3.17). Однако локальные эстрогензависимые НЛР (гиперплазия эндометрия) преобладали в группе, продолжающих прием ТАМ ( $\Delta\%$ : 4,81%). При этом только в случае ГЭ полученные результаты не достигли порога различий в 5%.

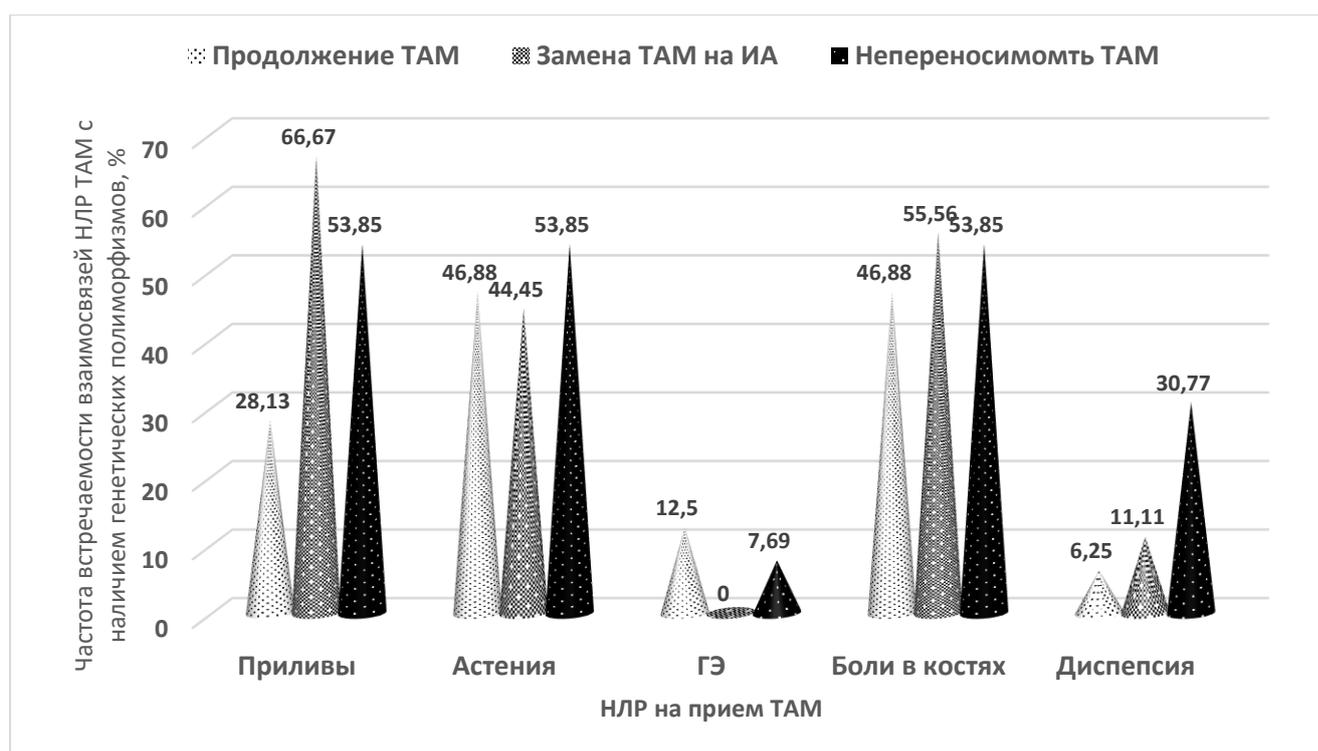


Рисунок 3.17 - Сравнение частоты встречаемости взаимосвязей НЛР тамоксифена с наличием полиморфных вариантов в трех группах пациенток: 1) – продолжающих прием ТАМ, 2) – переведенных на прием ингибиторов ароматазы (ИА), и 3) – прекративших прием ТАМ из-за непереносимости

*Примечание:* на рисунке в ряду «Боли в костях» представлены взаимосвязи только с носительством одного полиморфного варианта, а именно, генотипа AA CYP2C9\*3 (максимально представленного в группе)

При оценке трех полиморфных вариантов, ассоциированных с болями в костях, оказалось что все они (генотип GG полиморфного варианта *CYP2D6\*4*, генотип СТ полиморфного варианта *ABCB1 3435* и генотип AA полиморфного варианта *CYP2C9\*3*) также преобладали в группе пациенток, прекративших прием ТАМ из-за непереносимости препарата ( $\Delta\%$ : 5,77%, 8,97% и 6,97%, соответственно), по сравнению с группой продолжающих прием ТАМ.

## ГЛАВА 4. УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СХЕМЫ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПРИ ДИСПАНСЕРНОМ НАБЛЮДЕНИИ ПАЦИЕНТОК, ПРИНИМАЮЩИХ ТАМОКСИФЕН

Перед разработкой схемы усовершенствования диспансерного наблюдения врачом — акушером-гинекологом пациенток, находящихся на эндокринотерапии тамоксифеном (ТАМ), нами были рассмотрены действующие на настоящий момент национальные Клинические рекомендации по темам «Рак молочной железы» и «Рак тела матки» [26, 134]. Согласно Клиническим рекомендациям по Раку молочной железы выделяют три этапа врачебного наблюдения (диагностический, лечебный и диспансерный) с разными целями и задачами, представленными на Рисунке 4.1.

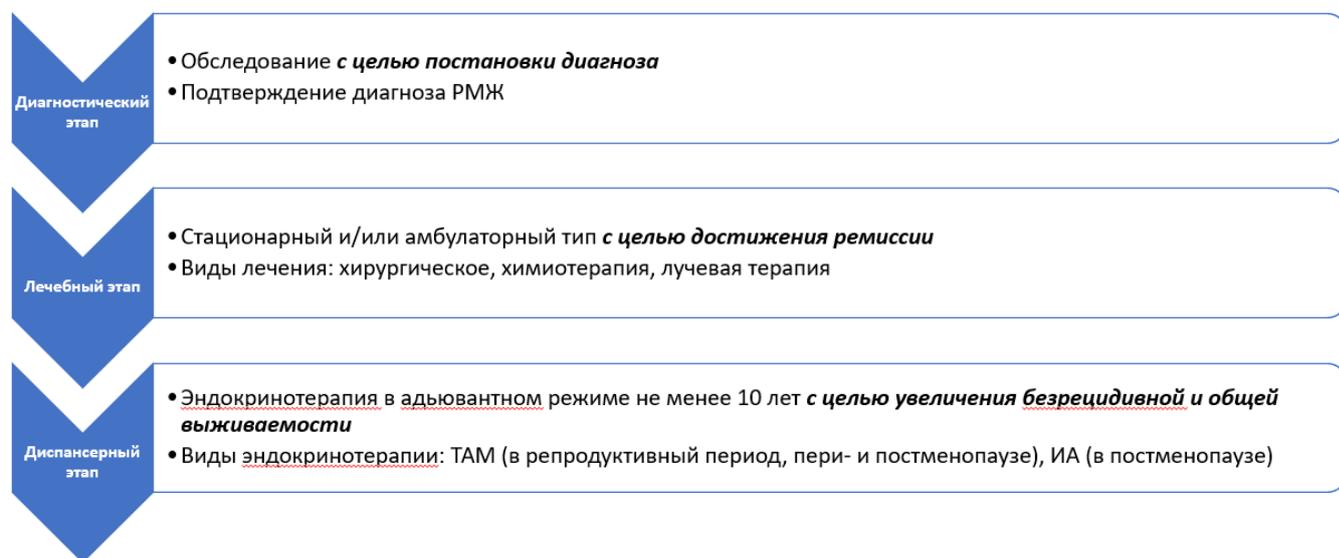


Рисунок 4.1 - Этапы ведения пациенток при РМЖ согласно клиническим рекомендациям [26, 134].

*Примечание:* ТАМ – тамоксифен, ИА – ингибиторы ароматазы.

Точкой приложения деятельности врача — акушера-гинеколога для пациенток с РМЖ является диспансерный этап наблюдения при проведении эндокринотерапии в адьювантном режиме, в процессе которой могут проявляться различные фармакодинамические эстрогензависимые НЛР, в частности на

тамоксифен, требующие профилактических мер, в первую очередь, в отношении гиперпластических процессов эндометрия, а во вторую, в отношении таких системных НЛР, как приливы, астения, боли в костях и диспепсия, значительно ухудшающих качество жизни женщин. Следует отметить, что по нашим данным эстрогензависимые НЛР тамоксифена вносят серьезный вклад в приверженность к эндокринотерапии, значительно ее ухудшая, тем самым, не способствуя улучшению эффективности проводимого лечения РМЖ [131].

На основании полученных нами данных о значительной распространенности эстрогензависимых нежелательных лекарственных реакций (локальных и системных) у пациенток, принимающих ТАМ, их ассоциаций с полиморфными вариантами генов цитохромной системы P-450 и белком-переносчиком ABCB1, а также прогностических моделей локальных гинекологических симптомов и системных НЛР, предлагаем усовершенствованную схему диспансерного наблюдения данной категории пациенток, представленную на Рисунке 4.2.

Пациенткам с РМЖ, находящимся в репродуктивном периоде и пери- или постменопаузе и принимающим тамоксифен, требуется дифференцированный подход в зависимости от наличия факторов риска гиперплазии эндометрия и переносимости препарата. На наш взгляд, факторы риска гиперплазии эндометрия должны оцениваться при первичном посещении врача — акушера-гинеколога как можно раньше после назначения эндокринотерапии, особенно препаратом тамоксифен (ТАМ). Если ТАМ хорошо переносится, то кроме осмотра врача — акушера-гинеколога с тщательным сбором акушерско-гинекологического анамнеза и проведением трансвагинального (ТВ) УЗИ с определением М-эхо не менее 1 раз в год, рекомендуется фармакогенетическое тестирование с целью выявления так называемых «медленных метаболизаторов» по полиморфному варианту гена *CYP2D6\*4*, а именно носителей генотипа АА *CYP2D6\*4* (G1846A), для которых характерно снижение концентрации активного метаболита эноксифена в крови и, соответственно, требуется коррекция дозы ТАМ в сторону увеличения [81]. Однако в случае обнаружения гиперпластических процессов эндометрия, в частности, гиперплазии эндометрия, с учетом факторов риска ее развития требуется

увеличение частоты наблюдения до 1 раза в 6 месяцев, а при увеличении толщины М-эхо более 11 мм дополнительно использовать гистероскопию и биопсию эндометрия.

В случае выявления плохой переносимости ТАМ мы рекомендуем персонифицированный подход, связанный с выявлением прогностических факторов риска развития эстрогензависимых нежелательных лекарственных реакций, причем как локальных (гиперплазия эндометрия, полип эндометрия, аномальные маточные кровотечения), так и системных (приливы, астения, боли в костях, диспепсия), и генотитированием по СС и ТТ *ABCB1 3435*, *GG CYP2D6\*4 1846*, *GA CYP3A5\*3*, *GG CYP3A4*, *CT CYP2C9\*2 430*, *GA CYP2C19\*2\*2*. При этом пациенткам из групп повышенного риска эстрогензависимых нежелательных лекарственных реакций при наличии локальных гинекологических симптомов (гиперплазии эндометрия, полип эндометрия, аномальные маточные кровотечения) необходимо проводить тщательный ультразвуковой мониторинг за состоянием эндометрия с частотой не реже 1 раза в 6 месяцев, а при увеличении толщины М-эхо более 11 мм дополнительно использовать гистероскопию и биопсию эндометрия. Необходимость увеличения частоты визитов к врачу — акушеру-гинекологу основывается на построении высокоэффективной прогностической модели, которая доказывает, что риск развития гиперпластических процессов эндометрия у пациенток, принимающих ТАМ, возрастает при увеличении количества родов в анамнезе, снижении массы тела, наличии астении, носительстве генотипов *GG CYP2D6\*4*, *GG CYP3A4* и ТТ *ABCB1*.

В зависимости от полученных результатов генотипирования и после сопоставления их с проявлением локальных (подтверждённых результатами ТВ-УЗИ и определением М-эхо) и системных НЛР возможен перевод пациенток с приема ТАМ на ИА до наступления постменопаузы или изменение дозы ТАМ в сторону уменьшения, однако решение об изменении терапии принимает только врач-онколог [134]. Следует отметить, что рекомендаций, касающихся коррекции дозы тамоксифена в сторону увеличения или уменьшения, нет ни в международных, ни в отечественных клинических рекомендациях, так как научных

данных для этого на сегодняшний день недостаточно и требуется проведение крупномасштабных клинических исследований, что и определяет вектор дальнейших научных разработок данного направления.

Таким образом, предложенный нами персонифицированный подход, отраженный в усовершенствованной схеме диспансерного наблюдения пациенток, принимающих тамоксифен, позволит улучшить приверженность к эндокринотерапии у пациенток с РМЖ и повысит качество оказания акушерско-гинекологической помощи данной категории пациенток.

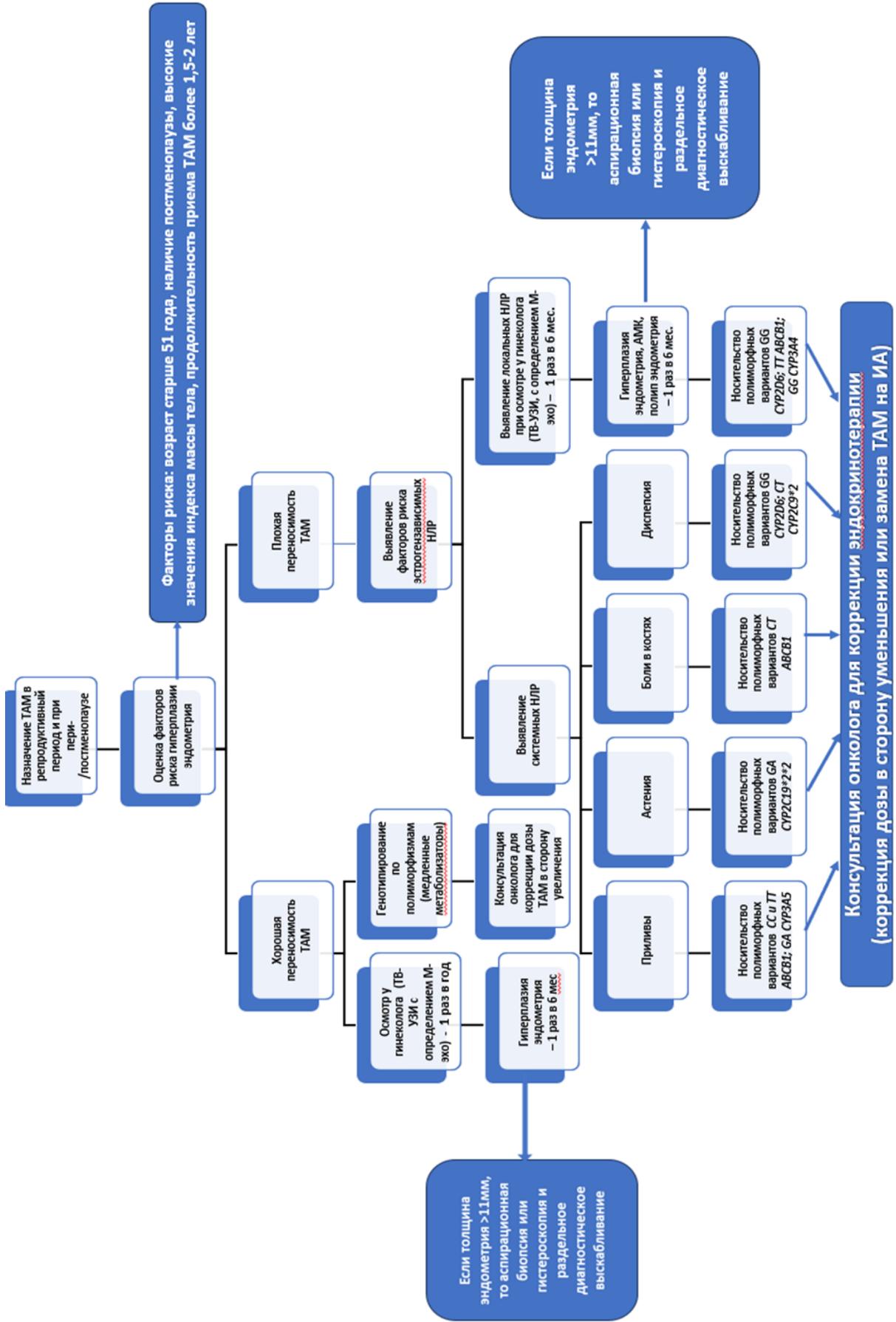


Рисунок 4.2 – Схема междисциплинарного взаимодействия при диспансерном наблюдении пациенток, принимающих тамоксифен.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тамоксифен является препаратом выбора для пациенток с эстроген-положительным раком молочной железы в репродуктивном периоде и перименопаузе. Известно, что 5-летняя адъювантная терапия тамоксифеном уменьшает риск рецидива болезни на 39% [135].

В работе 2014 г., анализирующей важность эндокринной терапии, Chlebowski R.T. и коллеги подчеркнули необходимость хорошей приверженности лечению (определяемой как  $> 80\%$ ) для достижения более низкой частоты рецидивов [67]. В большинстве случаев основной причиной низкой приверженности к терапии и преждевременной отмены тамоксифена были нежелательные лекарственные реакции [68]. Наиболее распространенными нежелательными лекарственными реакциями при приеме тамоксифена являются приливы, сексуальная дисфункция, увеличение веса, диспепсия, боли в костях и астения. Не следует недооценивать снижение качества жизни пациента (часто в течение нескольких лет) из-за подобных НЛР при приеме тамоксифена [9]. Кроме того, что на фоне адъювантной терапии РМЖ тамоксифеном возрастает риск развития гиперплазии и рака эндометрия [22]. В настоящее время особенно актуальна проблема гиперпластических процессов и рака эндометрия на фоне длительного приема тамоксифена, так как заболеваемость патологией эндометрия связана с продолжительностью приема данного препарата [25].

Существует огромное количество факторов, которые могут влиять на эффективность и переносимость терапии тамоксифеном, однако одним из основных факторов является полиморфизм генов, кодирующих ферменты, участвующих в метаболизме тамоксифена [116], и белки, транспортеры лекарственных средств [108].

Учитывая вышеописанное, сформирована цель нашего исследования - повышение приверженности терапии тамоксифеном на основе прогнозирования рисков развития эстрогензависимых нежелательных лекарственных реакций с использованием фармакогенетических биомаркеров.

Исследование состоит из ретроспективной и проспективной частей, в которые вошли всего 350 пациенток с РМЖ, получающих эндокринотерапию. Первоначально было проведено ретроспективное эпидемиологическое исследование с оценкой распространённости и факторов риска развития эстрогензависимых НЛР при приеме тамоксифена, в частности, гиперплазии эндометрия, проводившееся в онкологических диспансерах г. Москвы (форма медицинской организации, предшествовавшая ЦАОП – центрам амбулаторной онкологической помощи в г. Москве).

Проспективное клинико-фармакогенетическое исследование состояло из двух этапов. Первым этапом было наблюдательное нерандомизированное фармакогенетическое исследование по типу одномоментного/поперечного. Вторым этапом было социологическое исследование приверженности к эндокринотерапии ТАМ, проведенное с помощью анкетирования.

При проведении ретроспективного исследования были проанализированы амбулаторные карты 230 пациенток, состоящих на учете в районных онкологических диспансерах г. Москвы с диагнозом РМЖ, у которых оценивались частота назначения эндокринотерапии и такие факторы риска гиперплазии эндометрия (ГЭ) как средний возраст, менопаузальный статус, ИМТ и длительность терапии ТАМ. По результатам проведенного ретроспективного популяционного когортного исследования обнаружено, что пациентки, принимающие ТАМ и имеющие ГЭ по сравнению с не имеющими ГЭ, в среднем были старше на 11,99 года, ( $p=0,017$ ); чаще находились в постменопаузе (63,33% vs 41,11% соответственно;  $p=0,035$ ); чаще имели высокие ИМТ (суммы избыточной массы тела и ожирения) 53,34% против 42,22%, с более высоким средним значением ИМТ ( $p=0,023$ ); и более длительно принимали ТАМ ( $p=0,028$ ). При этом у 40% пациенток из группы с ГЭ с момента постановки диагноза и начала терапии ТАМ до выявления патологии эндометрия при ТВ-УЗИ прошло не более 2 лет. Следует отметить, что полученные нами результаты полностью согласуются с данными научной мировой литературы [9, 120, 123].

При проведении проспективного исследования 120 женщин с люминальным РМЖ I-III стадией, принимающие ТАМ в адъювантном режиме, были исследованы на распространенность эстрогензависимых НЛР и наличие полиморфных вариантов генов: *CYP2D6*, *CYP2C*, *CYP3A* (*CYP2D6\*4*, *CYP3A5\*3*, *CYP2C9\*2*, *CYP2C9\*3*, *CYP2C19\*2*, *CYP2C19\*3*) и гена *ABCB1 3435* (C3435T), а также их взаимосвязей. Проводилось сравнение полученных генетических данных в группах в зависимости от наличия или отсутствия той или иной нежелательной лекарственной реакции.

По результатам I этапа проспективного исследования среди пациенток, принимающих ТАМ, была определена структура, состоящая из эстрогензависимых локальных и системных НЛР, и частота их встречаемости в изучаемой выборке. Так, выявлена высокая частота встречаемости системных НЛР, таких как приливы (60%), астения (37,5%), боли в костях (33,3%) и диспепсия (15,8%). В структуре всех эстрогензависимых НЛР локальные гинекологические симптомы, на примере гиперплазии эндометрия, представлены в 20% и 25% случаев соответственно результатам ретроспективного и проспективного исследований. При этом по данным проспективного исследования обнаружено, что все исследуемые гинекологические симптомы, относящиеся к локальным НЛР тамоксифена, а именно гиперплазия эндометрия (20%), аномальные маточные кровотечения (АМК) (12,5%) и полип эндометрия (10,8%), в сумме составили 43,3%. Полученный нами высокий процент локальных эстрогензависимых НЛР оказался близок данным Neven P. и Vernaeva H., указывающих на 50% каких-либо неблагоприятных эффектов в отношении эндометрия у женщин, принимавших ТАМ [29]. Таким образом, выявленный высокий суммарный процент (>40%) гинекологических симптомов у женщин с РМЖ, получающих эндокринотерапию ТАМ, требует обращения к врачу — акушеру-гинекологу для регулярного гинекологического осмотра с целью профилактики и своевременного лечения гиперпластических процессов эндометрия.

Учитывая сложный метаболизм тамоксифена, как пролекарства, происходящий с участием значительного числа ферментов цитохромной системы

P-450, активность которых зависит от носительства определенных полиморфных вариантов генов, а также значение белков, участвующих в транспорте TAM, с их генетическим полиморфизмом, проведено фармакогенетическое тестирование для определения роли генетического полиморфизма системы CYP и белка ABCB1 в развитии эстрогензависимых НЛР. По результатам ассоциативного анализа выявлены множественные достоверные ассоциативные связи между носительством определенных полиморфных вариантов генов *CYP2D6*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP3A5*, *ABCB1* и развитием таких эстрогензависимых НЛР, как гиперплазия эндометрия, приливы, астения, боли в костях и диспепсия, что однако из-за вероятности их случайного характера потребовало проведения логистического регрессионного анализа для подтверждения или опровержения их доказательной значимости.

Поэтому наиболее важным результатом I этапа проспективного исследования явилось построение 5 логистических функций, позволивших разработать высоко эффективные (>75%) прогностические модели для определения эстрогензависимых нежелательных лекарственных реакций (НЛР) у пациенток, находящихся на эндокринотерапии TAM, сначала системных: приливы, астения, боли в костях и диспепсия, а затем и локальных, включая гиперплазию и полип эндометрия, а также аномальные маточные кровотечения. При этом нам не удалось построить эффективную прогностическую модель для гиперплазии эндометрия, как изолированного гинекологического симптома, из-за низкой чувствительности и специфичности (<20%). Однако при использовании комбинированной конечной точки в виде комплекса всех изученных гинекологических симптомов, включая гиперплазию эндометрия (ГЭ), аномальные маточные кровотечения (АМК) и полип эндометрия (ПЭ), построенная логистическая функция оказалась достоверной ( $p < 0,001$ ), а полученная прогностическая модель (ГЭ+АМК+ПЭ) продемонстрировала высокую чувствительность (82,4%) и специфичность (72,9%) в сочетании с высокой эффективностью (76%).

В социологическом исследовании II этапа приняло участие 54 пациентки с РМЖ, ранее прошедшие фармакогенетическое тестирование (на I этапе).

Обнаружено, что через 5 лет наблюдения эффективность эндокринотерапии РМЖ составила 90,74%; среди опрошенных 59,26% продолжают, а 40,74% прекратили прием тамоксифена, из которых 59,09% пациенток отказались от приема препарата из-за плохой переносимости. Кроме того, 57,4% пациенток регулярно наблюдались у акушера-гинеколога ( $\geq 1$  посещений в год), обращались к гинекологу реже 1 раза в год 42,59% пациенток; при этом выявлена закономерность - чем выше была приверженность терапии ТАМ, тем выше регулярность наблюдения у акушера-гинеколога.

По результатам частотного анализа оказалось, что частота встречаемости всех изучаемых нами эстрогензависимых нежелательных лекарственных реакций, за исключением гиперплазии эндометрия, была выше в группе пациенток, прекративших прием ТАМ. При этом при сравнении подгрупп пациенток, которые отказались от приема ТАМ в связи с плохой переносимостью препарата и в связи с переходом на терапию ингибиторами ароматазы, НЛР тамоксифена были максимально представлены в подгруппе самопроизвольного отказа от приема препарата.

Согласно полученным результатам, во всех трех подгруппах пациенток выявлена тенденция возникновения более выраженных эстрогензависимых НЛР тамоксифена у носителей соответствующих полиморфных вариантов генов, выявленных на I этапе.

На основании полученных результатов всех частей и этапов проведенного исследования нами разработана усовершенствованная схема диспансерного наблюдения врачом — акушером-гинекологом пациенток, получающих эндокринотерапию тамоксифеном, в которой предлагается дифференцированный подход в зависимости от наличия факторов риска гиперплазии эндометрия и переносимости препарата. Усовершенствование схемы диспансерного наблюдения пациенток, принимающих ТАМ заключается в увеличении частоты осмотров врачом — акушером-гинекологом до 1 раза в 6 месяцев при обнаружении

гиперпластических процессов эндометрия в сочетании с наличием факторов риска гиперплазии эндометрия, мониторинге эстрогензависимых нежелательных лекарственных реакций и использовании фармакогенетического тестирования. Предложенная схема диспансерного наблюдения позволит улучшить приверженность к эндокринологической терапии у пациенток с РМЖ и повысить качество оказания акушерско-гинекологической помощи данной категории пациенток. Кроме того, ввиду высокой онкологической настороженности у таких женщин и в то же время частых диагностических ошибок при проведении трансвагинального УЗИ необходима выработка дополнительных научно обоснованных критериев для проведения им оперативного лечения [25, 29]. А внедрение фармакогенетического тестирования пациенток, проходящих эндокринологическую терапию тамоксифеном, поможет расширить наши знания для разработки более эффективных и оптимальных методов противорецидивного лечения выживших после рака молочной железы [78].

## ВЫВОДЫ

1. Частота встречаемости гиперплазии эндометрия у пациенток, принимающих тамоксифен, составляет 20-25%, а в комплексе с такими гинекологическими симптомами, как аномальные маточные кровотечения и полипы эндометрия, увеличивается до 43,3%. Показана высокая частота встречаемости системных нежелательных лекарственных реакций: приливы (60%), астения (37,5%), боли в костях (33,3%) и диспепсия (15,8%). Определена структура эстрогензависимых нежелательных лекарственных реакций, состоящая из локальных гинекологических симптомов (гиперплазия эндометрия, полип эндометрия, аномальные маточные кровотечения) и системных симптомов (приливы, астения, боли в костях, диспепсия). Доказано, что вероятность развития гиперпластических процессов эндометрия при приеме тамоксифена повышается при наличии таких факторов риска, как увеличение возраста пациенток ( $p=0,017$ ), индекса массы тела ( $p=0,023$ ), длительности приема тамоксифена ( $p=0,028$ ), а также у пациенток, находящихся в постменопаузе ( $p=0,035$ ).

2. Выявлены достоверные ассоциативные связи между развитием эстрогензависимых нежелательных лекарственных реакций и носительством полиморфных вариантов генов *CYP2D6*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP3A5*, *ABCB1*:

- гиперплазия эндометрия чаще встречалась при генотипе ТТ *ABCB1* (С3435Т) ( $p=0,028$ );
- аномальные маточные кровотечения чаще встречались при генотипе ТТ *ABCB1* (С3435Т) ( $p=0,044$ );
- приливы чаще встречались при генотипе GG *CYP2D6*\*4 (G1846A) ( $p < 0,001$ );
- астения чаще встречалась при генотипе АА *CYP2C9*\*3 (A1075С) ( $p=0,03$ );
- боли в костях чаще встречались при генотипах СТ *ABCB1* (С3435Т) ( $p=0,033$ ), GG *CYP2D6*\*4 (G1846A) ( $p=0,002$ ), АА *CYP2C9*\*3 (A1075С)

( $p=0,008$ ), а также при генотипах AA и AG ( $p=0,031$  и  $p=0,048$ , соответственно);

- диспепсия чаще встречалась при генотипе TT *ABCB1* (C3435T) ( $p=0,013$ ).

3. В соответствии с полученными эффективными (>75%) прогностическими моделями, доказано ( $p < 0,001$ ), что предикторами развития:

- локальных гинекологических симптомов (гиперплазии эндометрия, полипа эндометрия, аномальных маточных кровотечений) являются снижение массы тела, наличие астении, увеличение количества родов, наличие генотипов TT *ABCB1* (C3435T), GG *CYP2D6*\*4 (G1846A) и GG *CYP3A5*\*3 (A6986G);
- приливов - астения, гиперплазия эндометрия, генотипы GA *CYP3A5*\*3 (A6986G), TT и CC *ABCB1* (C3435T);
- астении - боли в костях, генотип GA *CYP2C19*\*2 (G681A), бóльшая величина М-эхо, большее количество родов в анамнезе;
- болей в костях - диспепсия, астения, постменопауза, увеличение количества аборт и выкидышей в анамнезе, а также повышение индекса массы тела и генотип CT *ABCB1* (C3435T);
- диспепсии – генотипы GG *CYP2D6*\*4 (G1846A) и CT *CYP2C9*\*2 (C430T), химиотерапия в анамнезе, боли в костях, снижение массы тела и увеличение возраста.

4. Установлено, что через 5 лет наблюдения приверженность к терапии тамоксифеном составляет 59,26%. Из 40,74% прекративших терапию большинство пациенток (59,09%) отказались от приема препарата из-за плохой переносимости. Регулярно наблюдались у акушера-гинеколога 57,4% пациенток, 42,59% пациенток обращались к гинекологу реже 1 раза в год. Выявлена прямая связь между регулярностью наблюдения у врача — акушера-гинеколога и приверженностью к терапии тамоксифеном.

5. В результате диссертационного исследования доказана необходимость совершенствования схемы диспансерного наблюдения пациенток,

принимающих тамоксифен, путем увеличения частоты осмотров врачом — акушером-гинекологом при наличии факторов риска гиперплазии эндометрия, мониторинга эстрогензависимых нежелательных лекарственных реакций и использования фармакогенетического тестирования.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Врачам, осуществляющим диспансерное наблюдение пациенток, принимающих тамоксифен, рекомендовано:

1. Использовать комплексный подход к диагностике риска развития таких эстрогензависимых нежелательных лекарственных реакций тамоксифена, как гиперплазия эндометрия, полип эндометрия, аномальные маточные кровотечения, приливы, астения, боли в костях и диспепсия, для проведения общих и специфических мер их профилактики.
2. Оценивать факторы риска развития гиперплазии эндометрия (возраст старше 51 года, наличие постменопаузы, высокие значения индекса массы тела, продолжительность приема препарата более 1,5-2 лет) всем пациенткам, принимающим тамоксифен, вне зависимости от характера переносимости препарата.
3. Проводить тщательный ультразвуковой мониторинг за состоянием эндометрия с частотой не реже 1 раза в 6 месяцев пациенткам из групп повышенного риска эстрогензависимых нежелательных лекарственных реакций, а при увеличении толщины М-эхо более 11 мм дополнительно использовать гистероскопию и биопсию эндометрия (помимо регулярного наблюдения акушерами-гинекологами не менее 1 раза в год, согласно Клиническим рекомендациям «Рак молочной железы»).
4. Проводить определение генотипов ТТ полиморфных вариантов *ABCB1* (С3435Т), GG полиморфного варианта *CYP2D6\*4* (G1846А) и *CYP3A5\*3* (А6986G) с целью определения риска развития локальных гинекологических симптомов, таких как гиперплазия эндометрия, полип эндометрия и аномальные маточные кровотечения, пациенткам, принимающим тамоксифен.
5. Проводить определение генотипов: при приливах - СС и ТТ *ABCB1* (С3435Т), GA *CYP3A5\*3* (А6986G); при астении - GA *CYP2C19\*2* (G681А); при болях в костях - СТ *ABCB1* (С3435Т); при диспепсии - GG *CYP2D6\*4* (G1846А) и СТ

*CYP2C9\*2 (C430T)* при плохой переносимости терапии тамоксифеном - с целью направления к онкологу для определения дальнейшей тактики лечения.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Изучение безопасности и эффективности эндокринотерапии не только с использованием тамоксифена, но и препаратов с другим механизмом действия, например, ингибиторов ароматазы, позволит расширить обоснованность выбора адъювантной фармакотерапии РМЖ.

Проведение комплексного подхода к исследованию безопасности эндокринотерапии РМЖ, включая более подробную оценку клинико-анамнестических, инструментальных, лабораторных и фармакогенетических параметров, позволит расширить представления о патогенезе эстрогензависимых нежелательных лекарственных реакций и разработать меры их профилактики.

Исследование прогностических факторов эффективности эндокринотерапии на основе фармакогенетического тестирования пациенток, принимающих как тамоксифен, так и другие препараты, позволит усовершенствовать адъювантную фармакотерапию РМЖ.

Создание компьютерных систем поддержки принятия врачебных решений на основе результатов прогнозирования эстрогензависимых нежелательных лекарственных реакций даст возможность собрать доказательства для включения разработанных прогностических математических моделей в национальные клинические рекомендации по РМЖ, что приведет к их широкому распространению в реальной клинической практике.

Обучение врачей — акушеров-гинекологов диагностике эстрогензависимых нежелательных лекарственных реакций, включая необходимость проведения фармакогенетического тестирования с интерпретацией полученных результатов, позволит улучшить взаимодействие с врачами-онкологами по оптимизации фармакотерапии и повысить приверженность к эндокринотерапии, способствуя повышению выживаемости при РМЖ.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

ASCO - American Society of Clinical Oncology - Американское общество клинической онкологии

ER - Estrogen receptor (рецепторы эстрогена)

FDA - Food and Drug Administration (Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов)

SULT - сульфотрансферазы

UGT - глюкоронилтрансферазы

ГнРГ - гонадотропин-рилизинг-гормон

ГЭ – гиперплазия эндометрия

ДИ – доверительный интервал

ИА – ингибиторы ароматазы

ЛС – лекарственные средства

МПК - минеральная плотность костной ткани

НЛР – нежелательные лекарственные реакции

РМЖ – рак молочной железы

РЭ - рак эндометрия

ТАМ – тамоксифен

ТВ УЗИ – ультразвуковое исследование трансвагинальным доступом

ЦАОП – центр амбулаторной онкологической помощи в г.Москве

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Обоснованные подходы к диагностике и лечению тамоксифен-индуцированных состояний эндометрия у больных раком молочной железы / А.Э. Протасова, И.А. Солнцева, А.А. Цыпурдеева, Т.Ю. Семиглазова, М.Б. Стенина, С.В. Юренева, О.В. Якушевская // Журнал акушерства и женских болезней. - 2018. - №6. - С.69-78.
2. Endocrine therapy for hormone receptor-positive metastatic breast cancer: American society of clinical oncology guideline / H.S. Rugo, R.B. Rumble, E. Macrae, et al. // Journal of Clinical Oncology. - 2016. - №34(25). - P. 3069–3103. - DOI: 10.1200/JCO.2016.67.1487.
3. Adherence to adjuvant hormonal therapy among breast cancer survivors in clinical practice: a systematic review / C.C. Murphy, L.K. Bartholomew, M.Y. Carpentier, S.M. Bluethmann, S.W. Vernon // Breast Cancer Research and Treatment. - 2012. - №2. - P. 459–478. - DOI: 10.1007/s10549-012-2114-5.
4. Tamoxifen pharmacogenetics and metabolism: results from the prospective CYPTAM study / A. Sanchez-Spitman, V. Dezentje, J. Swen, et al. // Journal of Clinical Oncology. - 2019. - №37(8). - P. 636–646. - DOI: 10.1200/JCO.18.00307.
5. Binkhorst L, Mathijssen RH, Jager A, van Gelder T (2015) Individualization of tamoxifen therapy: much more than just CYP2D6 genotyping. Cancer Treat Rev 41:289–299. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2015.01.002>.
6. Савельева, М.И. Новые возможности фармакогенетического подхода к персонализированной терапии тамоксифеном (обновлённый систематический обзор) / М.И. Савельева, И.В. Поддубная // Фармакогенетика и фармакогеномика. - 2020. - №1. - С. 42-56.
7. Прикладная фармакогенетика: монография / Д. А. Сычев, Ш.П. Абдуллаев, А.С. Аметов [и др.] // Триада. - 2021.

8. Кантемирова Б.И., Фармакогенетические основы индивидуальной чувствительности и персонализированного назначения антиагрегантной терапии в различных этнических группах / Б.И. Кантемирова, Е.А. Орлова, О.С. Полунина, Е.Н. Чернышева, М.А. Абдуллаев, Д.А. Сычев // Фармация и фармакология. - 2020. - Т. 8. - №6. - С. 392-404. - DOI: 10.19163/2307-9266-2020-8-6-392-404.
9. Evidence-based approaches for the management of side-effects of adjuvant endocrine therapy in patients with breast cancer / M.A. Franzoi, E. Agostinetti, M. Perachino, L. Del Mastro, L., E. de Azambuja, I. Vaz-Luis, A. H. Partridge, M. Lambertini // The Lancet. Oncology. - 2021. - №22(7). - e303–e313. - DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30666-5.
10. Adherence to adjuvant endocrine therapy in postmenopausal women with breast cancer / V. Ziller, M. Kalder, U.S. Albert, et al. // Annals of Oncology. - 2009. - №20. - P. 31–36. - DOI:10.1093/annonc/mdn646.
11. Cytochrome P450 Genetic Variation Associated with Tamoxifen Biotransformation in American Indian and Alaska Native People / B.A. Khan, R. Robinson, A.E. Fohner, L.I. Muzquiz, B.D. Schilling et al. // Clinical and Translational Science. - 2018. - №11(3). - P. 312–321. - DOI: 10.1111/cts.12542.
12. Cronin-Fenton, D. Concurrent new drug prescriptions and prognosis of early breast cancer: studies using the Danish Breast Cancer Group clinical database / D. Cronin-Fenton, T. Lash, T. Ahern, et al. // Acta Oncologica. - 2018. - №57(1). P. 120-128. - DOI:10.1080/0284186X.2017.1407040.
13. Lee, M. Risk Factors Associated with Endometrial Pathology in Premenopausal Breast Cancer Patients Treated with Tamoxifen / M. Lee, J. Piao, M.J. Jeon // Yonsei Medical Journal. - 2020. - №4. - P. 317-322. - DOI: 10.3349/ymj.2020.61.4.317.
14. Condorelli, R. Managing side effects in adjuvant endocrine therapy for breast cancer / R. Condorelli, I. Vaz-Luis // Expert Review of Anticancer Therapy. - 2018. -№18(11). - P. 1101-1112. - DOI: 10.1080/14737140.2018.1520096.

15. Toxicity and adverse effects of Tamoxifen and other anti-estrogen drugs / G. Yang, S. Nowsheen, K. Aziz, A.G. Georgakilas // *Pharmacology and Therapeutics*. - 2013. - №139(3). - P. 392-404. - DOI: 10.1016/j.pharmthera.2013.05.005.
16. Schiavon, G. Endocrine therapy for advanced/metastatic breast cancer / G. Schiavon, I.E. Smith // *Hematology/oncology clinics of North America*. - 2013. - №27(4). - P. 715-736. - P. 10.1016/j.hoc.2013.05.004.
17. American society of clinical oncology clinical practice guideline update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer / H. Burstein, J. Griggs, A. Prestrud, S. Temin // *J Oncol Pract*. // 2010. - №6(5). P. 243-246. - DOI: 10.1200/JOP.000082.
18. Huang, B. Estrogen receptors in breast carcinogenesis and endocrine therapy / B. Huang, M. Warner, J.A. Gustafsson // *Molecular and Cellular Endocrinology*. - 2015. - №418. - P. 240–244. - DOI: 10.1016/j.mce.2014.11.015.
19. Siegel, R.L. Cancer statistics / R.L. Siegel, K.D. Miller, A. Jemal // *Ca A Cancer Journal for Clinicians*. - 2020. - №7. - P. 7–30. - DOI: 10.3322/caac.21590.
20. Рак молочной железы: что должен знать акушер-гинеколог? / Т. Ю. Марочко, Н. В. Артымук, Т. И. Фетисова, Л. В. Сутурина // *Фундаментальная и клиническая медицина*. – 2018. – Т. 3, № 3. – С. 84-90.
21. Seo, J. Traditional Korean medicine treatment for tamoxifen associated adverse events of breast cancer patient: A CARE - Compliant case report / J. Seo, D. Lee, H.G. Jo // *Complementary therapies in clinical practice*. 2021. - №43. - P. 78. - DOI: 10.1016/j.ctcp.2021.101378.
22. Чернуха, Г.Е. Современные представления о гиперплазии эндометрия. / Г.Е. Чернуха, М.Р. Думановская // *Акушерство и Гинекология*. - 2013. – № 3. – С. 26-32.

23. Тамоксифен-ассоциированная патология эндометрия и возможности ее коррекции / И. О. Мамиконян, С. Э. Саркисов, Ш. Н. Саттаров // *Акушерство и гинекология*. – 2013. – № 3. – С. 33-37.
24. Pickar J.H. The endometrium – from estrogens alone to TSECs. *Climacteric*. 2009; 12(6): 463–77.
25. Значение ультразвукового мониторинга состояния эндометрия у больных раком молочной железы / М.А. Чекалова, Е. Е. Махова, М.А. Шабанов, В.В. Брюзгин, М.Н. Колпакова // *Опухоли женской репродуктивной системы*. - 2007. - №1-2. - С. 17-22.
26. Харитоновна, Т.В. Рак тела матки. / Т.В. Харитоновна // *Современная онкология*. - 2000. - №2(2). - С. 44–8.
27. Evaluation of the woman with postmenopausal bleeding: Society of Radiologists in Ultrasound-Sponsored Consensus Conference statement / R.B. Goldstein, R.L. Bree, C.B. Benson et al. // *Journal of Ultrasound in Medicine*. - 2001. - №20(10). P. 1025-1036. - DOI: 10.7863/jum.2001.20.10.1025.
28. Клинические рекомендации «Рак тела матки и саркомы матки» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2021 год.
29. Neven, P. Guidelines for monitoring patients taking tamoxifen treatment / P. Neven, H. Vernaeve // *Drug Safety*. - 2000. - №1. - P. 1-11. - DOI: 10.2165/00002018-200022010-00001.
30. Sinawat, S. Increased risk of endometrial abnormalities in breast cancer patients taking tamoxifen: the need for gynaecologic surveillance / S. Sinawat, T. Chiyabutra // *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. - 2004. - №5(2). - P. 183.
31. Risk of Endometrial Cancer and Frequencies of Invasive Endometrial Procedures in Young Breast Cancer Survivors Treated with Tamoxifen: A Nationwide Study / S. Choi,

Y. Lee, J. Jeong, J. Jung, J. Lee, H. Kim, B. Ko, B. Son, S. Ahn, Y. Lee, I. Chung // *Frontiers in Oncology*. - 2021. - №3. - P. 11. - DOI: 10.3389/fonc.2021.636378.

32. Атрофия или гиперплазия эндометрия? Тактика ведения пациенток на фоне антиэстрогенной терапии / С.В. Ивашина, Н.А. Бабаева, Т.А. Моцкобили, И.Б. Антонова, О.И. Алешикова, Л.А. Ашрафян // *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. - 2022. - №11(2). - С. 13– 19. - DOI: 10.17116/onkolog20221102113.

33. Tamoxifen side effects: pharmacogenetic and clinical approach in Mexican mestizos / J.A. Rangel-Méndez, R. Rubi-Castellanos, J.F. Sánchez-Cruz, R.E. Moo-Puc // *Translational Cancer Research*. - 2019. - №1. - P. 23-34. - DOI:10.21037/tcr.2018.12.27.

34. Tamoxifen-induced hot flashes / C.L. Loprinzi, K.M. Zahasky, J.A. Sloan, P.J. Novotny, S.K. Quella // *Clinical Breast Cancer*. - 2000 №1. - P. 52-56. - DOI:10.3816/cbc.2000.n.004.

35. Role for kisspeptin/neurokinin B/dynorphin (KNDy) neurons in cutaneous vasodilatation and the estrogen modulation of body temperature / M. M. Smith, H. Williams, S.J. Krajewski-Hall, N.T. McMullen, N.E. Rance // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. - 2012. - №109(48). - P.19846-19851. - DOI: 10.1073/pnas.1211517109.

36. Navarro, V.M. Interactions between kisspeptines and neurokinin B / V.M. Navarro // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. - 2013. - №7. - P.325-347. - DOI: 10.1152/ajpendo.00517.2010.

37. Neurokinin B and reproductive functions: KNDy neuron” model in mammals and the emerging story in fish / G. Hu, C. Lin, M. He, A.O. Wong // *General and Comparative Endocrinology*. - 2014. - №1:208. - P. 94-108. - DOI: 10.1016/j.ygcen.2014.08.009.

38. Evidence that dynorphin plays a major role in mediating progesterone negative feedback on gonadotropin-releasing hormone neurons in sheep / R.L. Goodman, L.M.

Coolen, G.M. Anderson, S.L. Hardy, M. Valent, J.M. Connors, M.E. Fitzgerald, M.N. Lehman // *Endocrinology*. - 2004. - №145. P.2959-2967. - DOI: 10.1210/en.2003-1305.

39. Franceschini, I. Development and aging of the kisspeptin-GPR54 system in the mammalian brain: what are the impacts on female reproductive function? / I. Franceschini, E. Desroziers // *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. - 2013. - №28(4). - P. 22. - DOI: 10.3389/fendo.2013.00022.

40. Ovarian regulation of kisspeptin neurones in the arcuate nucleus of the rhesus monkey (*Macaca mulatta*) / Alcin E, Sahu A, Ramaswamy S, Hutz ED, Keen KL, Terasawa E, Bethea CL, Plant TM. // *J Neuroendocrinol*. 2013. - №25. P. 488-496. DOI: 10.1111/jne.12025.

41. Agonists as a novel therapy for menopausal hot flashes / A.E. Oakley, R.A. Steiner, C. Chavkin, D.K. Clifton, L.K. Ferrara, S.D. Reed // *Menopause*. - 2015. - №12. - P. 1328-1334. - DOI: 10.1097/GME.0000000000000476.

42. Касян, В.Н. Патофизиология приливов жара. Фокус на нейрогормональную регуляцию (обзор литературы). / Касян В.Н., Адамян Л.В. // *Проблемы репродукции*. - 2017. - №23(1). - С.115-121.

43. Modulation of body temperature and LH secretion by hypothalamic KNDy (kisspeptin, neurokinin B and dynorphin) neurons: A novel hypothesis on the mechanism of hot flushes / N.E. Rance, A.P. Dacks, M.A. Mittelman-Smith, A. Romanovsky, S.A. Krajewsky-Hall // *Frontiers in Neuroendocrinology*. - 2013. - №34(3). - P. 211-227. - DOI:10.1016/j.yfrne.2013.07.003.

44. Hot flashes are not predictive for serum concentrations of tamoxifen and its metabolites / N.G. Jager, R.H. Koornstra, A.D. Vincent, et al. // *BMC Cancer*. - 2013. - №13. - P. 12. - DOI:10.1186/1471-2407-13-612.

45. Sherwin, B.B. Brain aging modulates the neuroprotective effects of estrogen on selective aspects of cognition in women: a critical review / B.B. Sherwin, J.F. Henry // *Frontiers in Neuroendocrinology*. - 2008. - №29 (1). - P. 88–113.
46. Иловайская, И. А. Влияние эстрогенов на центральную нервную систему. / И.А. Иловайская, Д.С. Михайлова // *Вестник репродуктивного здоровья*. - 2008. - № 3-4. - С. 25-28.
47. Oestrogen receptor alpha and beta in female rat pituitary cells: an immunochemical study / M. Gonzalez, R. Reyes, C. Damas et al. // *General and Comparative Endocrinology*. - 2008. - №155 (3). - P. 857–868.
48. Do estradiol levels influence on the cognitive function during antidepressant treatments in post-menopausal women with major depressive disorder? A comparison with premenopausal women / C.U. Pae, L. Mandelli, C. Han et al. // *Neuroendocrinology Letters*. - 2008. - №4. - P. 500–506.
49. 20-year risks of breast-cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years / H. Pan, R. Gray, J. Braybrooke et al. // *The New England Journal of Medicine*. - 2017. - №377. - P. 1836-1846. - DOI:10.1056/NEJMoa1701830.
50. Interventions for the treatment of aromatase inhibitor–associated arthralgia in breast cancer survivors: A systematic review and meta-analysis / G.S. Yang, H.J. Kim, K.A. Griffith, S. Zhu, S.G. Dorsey, C.L. Renn // *Cancer Nursing*. - 2017. - №40(4). - E26-41. - DOI:10.1097/NCC.0000000000000409.
51. Дефицит эндогенных эстрогенов и развитие хронической скелетно-мышечной боли. / Т.С. Паневин, А.О. Бобкова, А.Е. Каратеев, Е.Г. Зоткин // *Терапевтический архив*. - 2022. - №94(5) - С. 683–688. - DOI: 10.26442/00403660.2022.05.201490.
52. Risk factors for joint symptoms in patients enrolled in the ATAC trial: a retrospective, exploratory analysis / I. Sestak, J. Cuzick, F. Sapunar, et al. // *The Lancet Oncology*. - 2008. - №9. - P. 72. - DOI:10.1016/S1470-2045(08)70182-7.

53. Tamoxifen treatment after adjuvant chemotherapy has opposite effects on bone mineral density in premenopausal patients depending on menstrual status / L. Vehmanen, I. Elomaa, C. Blomqvist, T. Saarto // *Journal of Clinical Oncology*. - 2006. - № 24. - P. 675–80. - DOI: 10.1200/JCO.2005.02.3515.
54. American cancer society/American society of clinical oncology breast cancer survivorship care guideline / CD. Runowicz, C. Leach, N. Henry, K. Henry, H. Mackey, R. Cowens-Alvarado, et al. // *Journal of Clinical Oncology*. - 2016 - №34. - P. 611–35. - DOI: 10.1200/JCO.2015.64.3809.
55. Effect of Tamoxifen on the Risk of Osteoporosis and Osteoporotic Fracture in Younger Breast Cancer Survivors: A Nationwide Study / J. Lee, Heba M. Alqudaihi, M. Kang, J. Kim // *Frontiers in Oncology*. - 2020. - №10. - P. 36. - DOI: 10.3389/fonc.2020.00366.
56. Estrogens Play a Critical Role in Stress-Related Gastrointestinal Dysfunction in a Spontaneous Model of Disorders of Gut-Brain Interaction / A. Accarie, J. Toth, L. Wauters, R. Farré, J. Tack, T. Vanuytsel // *Cells*. - 2022. - T. 11. - №7. - C. 1214. - DOI: 10.3390/cells11071214.
57. Sex differences in emotion-related cognitive processes in irritable bowel syndrome and healthy control subjects / J.S. Labus, A. Gupta, K. Coveleskie, K. Tillisch et al. // *Pain*. - 2013. - №154. - P. 2088-2099. - DOI: 10.1016/j.pain.2013.06.024.
58. Cryan, J. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour / F. John, G. Timothy // *Nature Reviews Neuroscience*. - 2012. - №13. - P. 701-712. - DOI: 10.1038/nrn3346.
59. Natural history of irritable bowel syndrome in women and dysmenorrhea: a 10-year follow-up study / L.B. Olafsdottir, H. Gudjonsson, H.H. Jonsdottir, E. Björnsson, B. Thjodleifsson // *Gastroenterology Research and Practice*. - 2012. - 534204. - DOI: 10.1155/2012/534204.

60. Mulak, A. Sex hormones in the modulation of irritable bowel syndrome / A. Mulak, Y. Taché, M. Larauche // *World Journal of Gastroenterology*. - 2014. - №20(10). - P. 2433-2448. - DOI:10.3748/wjg.v20.i10.2433.
61. NHS. Gut Hormones (Gastrin, Glucagon, VIP, PP).
62. Effect of Benson's relaxation therapy alone or combined with aerobic exercise on cortisol, sleeping quality, estrogen, and severity of dyspeptic symptoms in perimenopausal women with functional dyspepsia / A. Ali Ismail, A. Saad, N. Fouad Abd-Elrahman, A. Abdelhalim Elfahl // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. - 2022. - №26(22). - P. 8342-8350. - DOI:10.26355/eurrev\_202211\_30367.
63. Effect of estrogen on visceral sensory function in a non-inflammatory colonic hypersensitivity rat model / C. Knuesel, M. Oulevey-Meier, B. Flogerzi, M. Krayner et al. // *Neurogastroenterology & Motility*. - 2016. - №28. - P. 1570–1579.
64. Estrogen and serotonin enhance stress-induced visceral hypersensitivity in female rats by up-regulating brain-derived neurotrophic factor in spinal cord / Chen J, Li Q, G. Saliuk, S. Bazhanov, J. Winston // *Neurogastroenterol Motil*. - 2021. - №33(10). - P. 14-17. - DOI:10.1111/nmo.14117.
65. GPER-mediated, oestrogen-dependent visceral hypersensitivity in stressed rats is associated with mast cell tryptase and histamine expression / S. Xu, X. Wang, J. Zhao, S. Yang, L. Dong, B. Qin // *Fundamental and Clinical Pharmacology*. - 2020. - №34(4). - P. 433-443. - DOI:10.1111/fcp.12537.
66. Opportunities for personalised follow-up care among patients with breast cancer: a scoping review to identify preference-sensitive decisions / K. de Ligt, L. van Egdom, L. Koppert, S. Siesling, van Til JA // *European Journal of Cancer Care*. - 2019. - №28. - e13092. - DOI: 10.1111/ecc.13092.

67. Adherence to endocrine therapy in breast cancer adjuvant and prevention settings. / Chlebowski, R. T., Kim, J., Haque, R. et al. // *Cancer prevention research*. - 2014. - №7(4). - P. 378–387. - DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-13-0389.
68. Treatment Adherence and Its Impact on Disease-Free Survival in the Breast International Group 1-98 Trial of Tamoxifen and Letrozole, Alone and in Sequence / J. Chirgwin, A. Giobbie-Hurder, A. Coates, K. Price, B. Ejlersten, M. Debled, R. Gelber, A. Goldhirsch, // *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. - 2016. - №34(21). - P. 2452–2459. - DOI: 10.1200/JCO.2015.63.8619.
69. Clinical pharmacokinetics and pharmacogenetics of tamoxifen and endoxifen / A.B. Sanchez-Spitman, J.J. Swen, V.O. Dezentje, D.J. Moes, H. Gelderblom, H.J. Guchelaar // *Expert Review of Clinical Pharmacology*. - 2019. - №12:6. - P. 523-536. - DOI: 10.1080/17512433.2019.1610390.
70. Singh, M.S. Tamoxifen, cytochrome P450 genes and breast cancer clinical outcomes / M.S. Singh, P.A. Francis, M. Michael // *Breast*. - 2011. - №20(2). - P. 111-118. - DOI: 10.1016/j.breast.2010.11.003.
71. Endoxifen (4-hydroxy-N-desmethyl-tamoxifen) has anti-estrogenic effects in breast cancer cells with potency similar to 4-hydroxy-tamoxifen / Y.C. Lim, Z. Desta, D.A. Flockhart, T.C. Skaar // *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. - 2005. - №5. - P. 471-478. - DOI: 10.1007/s00280-004-0926-7.
72. de Vries Schultink AH, Zwart W, Linn SC, et al. Effects of Pharmacogenetics on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Tamoxifen. *Clin Pharmacokinet*. 2015;54(8):797-810. doi: 10.1007/s40262-015-0273-3.
73. Pharmacogenetics of CYP2D6 and tamoxifen therapy: Light at the end of the tunnel? / Del Re M, V. Citi, S. Crucitta, et al. // *Pharmacological Research*. - 2016. - №107. - P. 398-406. - DOI: 10.1016/j.phrs.2016.03.025.

74. Del Rea, M. Pharmacogenetics of anti-estrogen treatment of breast cancer / M. Del Rea, A. Micheluccib, P. Simi, R. Danesi // *Cancer Treatment Reviews*. - 2012. - №38(5). - P. 42-50. - DOI: 10.1016/j.ctrv.2011.08.003.
75. Фармакогенетические особенности II фазы биотрансформации тамоксифена: систематический обзор. / М.И. Савельева, И.А. Урванцева, А.К. Игнатова, Ю.С. Панченко, И.В. Поддубная // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. - 2017. - №1. - С. 10-15.
76. Sulfation of afimoxifene, endoxifen, raloxifene, and fulvestrant by the human cytosolic sulfotransferases (SULTs): A systematic analysis / Y. Hui, L. Luo., L. Zhang, K. Kurogi, C. Zhou, Y. Sakakibara, et al. // *Journal of pharmacological sciences*. - 2015. - №128 (3). - P. 144. - DOI: 10.1016/j.jphs.2015.06.004.
77. Relationship between genotypes Sult1a2 and Cyp2d6 and tamoxifen metabolism in breast cancer patients. / A. Fernández-Santander, M. Gaibar, A. Novillo, A. Romero-Lorca, M. Rubio, M. Chicharro, A. Tejerina, F. Bandrés // *PLoS One*. - 2013. - №29;8(7). - e70183. - DOI: 10.1371/journal.pone.0070183.
78. Endometrial evaluation by ultrasonography, hysteroscopy and histopathology in cases of breast carcinoma on Tamoxifen therapy / A. Jindal, M.K. Mohi, M. Kaur, B. Kaur et al. // *Journal of Mid-life Health*. - 2015. - №6(2). - P. 59-65. - DOI: 10.4103/0976-7800.158947.
79. Pharmacogenomics of tamoxifen therapy. / H. Brauch, T. Murdter, M. Eichelbaum et al. // *Clinical Chemistry*. - 2009. - №55(10). - P. 1770–1782.
80. Relling, M.V. CPIC: clinical pharmacogenetics implementation consortium of the pharmacogenomics research network / M.V. Relling, T.E. Klein // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. - 2011. - №89. - P. 464–467. - DOI: 10.1038/clpt.2010.279.

81. Pharmacogenomics of breast cancer: highlighting CYP2D6 and tamoxifen. / C. Chan, B. Law, W. So, et al. // *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. - 2020, 146, 1395–1404; DOI:10.1007/s00432-020-03206-w.
82. Tamoxifen metabolism predicts drug concentrations and outcome in premenopausal patients with early breast cancer / Saladores P, Murdter T, Eccles D, et al. // *Pharmacogenomics Journal*. - 2015. - №1. - P. 84–94.
83. Cytochrome P450 2D6 status predicts breast cancer relapse in women receiving adjuvant tamoxifen / S.K. Knox, J.N. Ingle, V.J. Suman, et al. // *Journal of Clinical Oncology*. - 2006. - №18. - P.4.
84. Association between CYP2D6 polymorphisms and outcomes among women with early stage breast cancer treated with tamoxifen / W. Schroth, M.P. Goetz, U. Hamann, et al. // *The Journal of the American Medical Association*. - 2009. - №302 (13). - P. 1429–1436.
85. Pharmacogenetics: from bench to byte an update of guidelines / J.J. Swen, M. Nijenhuis, A. de Boer, et al. // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. - 2011. - №89(5). - P. 662-673. - DOI: 10.1038/clpt.2011.34.
86. Factors Affecting Tamoxifen Metabolism in Patients With Breast Cancer: Preliminary Results of the French PHACS Study / A. Puszkiel, C. Arellano, C. Vachoux, et al. // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. - 2019. - №3. - P. 585-595. - DOI:10.1002/cpt.1404.
87. Evaluation of endometrial thickness and bone mineral density based on CYP2D6 polymorphisms in Turkish breast cancer patients receiving tamoxifen treatment / M. Gunaldi, M. Erkisi, C.U. Afsar, et al. // *Pharmacology*. - 2014. - №94(3-4). - P. 183-189. -DOI: 10.1159/000363304.
88. The rs1800716 variant in CYP2D6 is associated with an increased double endometrial thickness in postmenopausal women on tamoxifen / A. Dieudonne, D. Lambrechts, D.

Smeets, et al. // *Annals of Oncology*. - 2014. - №25(1). - P. 90-95. - DOI: 10.1093/annonc/mdt399.

89. Genetic polymorphisms of CYP2D6 10 and CYP2C19 2, 3 are not associated with prognosis, endometrial thickness, or bone mineral density in Japanese breast cancer patients treated with adjuvant tamoxifen / M. Okishiro, T. Taguchi, S. Jin Kim, et al. // *Cancer*. - 2009. - №5. - P. 952-961. - DOI: 10.1002/cncr.24111.

90. CYP2D6 genotype and adjuvant tamoxifen: meta-analysis of heterogeneous study populations / M.A. Province, M.P. Goetz, H. Brauch, et al. // *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. - 2014. - №95(2). - P.216-227. - DOI: 10.1038/clpt.2013.186.

91. Breast cancer treatment outcome with adjuvant tamoxifen relative to patient CYP2D6 and CYP2C19 genotypes / W. Schroth, L. Antoniadou, P. Fritz, et al. // *Journal of Clinical Oncology*. - 2007. - №25(33). - P. 5187-5193. - DOI: 10.1200/JCO.2007.12.2705.

92. Associations between tamoxifen, estrogens, and FSH serum levels during steady state tamoxifen treatment of postmenopausal women with breast cancer / J. Gjerde, J. Geisler, S. Lundgren, et al. // *BMC Cancer*. - 2010. - №10. - P. 13.

93. Association of CYP2C19 polymorphisms with survival of breast cancer patients using tamoxifen: results of a meta- analysis. / L. Bai, J. He, GH. He, et al. // *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. - 2014. - №15(19). - P. 8331-5. - DOI: 10.7314/apjcp.2014.15.19.8331.

94. Human cytochrome P450 (CYP) allele nomenclature T. The Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Database. Available at: <http://www.cypalleles.ki.se/cyp2d6.htm>. Accessed 23.04.2017.

95. Pharmacogenetics of tamoxifen biotransformation is associated with clinical outcomes of efficacy and hot flashes / M.P. Goetz, J. M. Rae, V.J. Suman, et al. // *Journal of Clinical Oncology*. - 2005. - №23(36). - P. 9312-9318. - DOI: 10.1200/JCO.2005.03.3266.

96. Genetic variants of CYP3A5, CYP2D6, SULT1A1, UGT2B15 and tamoxifen response in postmenopausal patients with breast cancer / P. Wegman, S. Elingarami, J. Carstensen, et al. // *Breast Cancer Research*. - 2007. - №9(1). - P.7. - DOI: 10.1186/bcr1640.
97. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression / P. Kuehl, J. Zhang, Y. Lin, J. Lamba et al. // *Nature Genetics*. - 2001. - №27. - P. 383–391. - DOI: 10.1038/86882.
98. Human cytochrome P450 (CYP) allele nomenclature T. The Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Database / S.C. Sim, M. I. Sundberg // *Human genomics*. - 2010. - №4. - P. 78-81. - DOI:10.1186/1479-7364-4-4-278.
99. Polymorphisms in cytochrome P4503A5 (CYP3A5) may be associated with race and tumor characteristics, but not metabolism and side effects of tamoxifen in breast cancer patients / A.N. Tucker, K.A. Tkaczuk, L.M. Lewis, D. Tomic, C.K. Lim, J.A. Flaws // *Cancer Letters*. - 2005. - №217(1). - P. 61-72. - DOI: 10.1016/j.canlet.2004.08.027.
100. The influence of CYP2B6, CYP2C9 and CYP2D6 genotypes on the formation of the potent antioestrogen Z-4-hydroxy-tamoxifen in human liver / J. Coller, N. Krebsfaenger, K. Klein, K. Endrizzi, R. Wolbold, T. Lang, A. Nüssler, P. Neuhaus, U. Zanger, M. Eichelbaum, T. Mürdter // *British Journal of Clinical Pharmacology*. - 2002. - №54. - P. 157–167. - DOI: 10.1046/j.1365-2125.2002.01614.x.
101. CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment / Y. Jin, Z. Desta, V. Stearns, B Ward, H Ho, K.H. Lee et al. // *The Journal of the National Cancer Institute*. - 2005. - №97(1). - P. 30-39. - DOI: 10.1093/jnci/dji005.
102. CYP3A4 and seasonal variation in vitamin D status in addition to CYP2D6 contribute to therapeutic endoxifen level during tamoxifen therapy / W.A. Teft, I.Y. Gong, B. Dingle, K. Potvin, J. Younus, T.A. Vandenberg et al. // *Breast Cancer Research and Treatment*. - 2013. - №139. - P. 95–105. - DOI: 10.1007/s10549-013-2511-4.

103. Activity levels of tamoxifen metabolites at the estrogen receptor and the impact of genetic polymorphisms of phase I and II enzymes on their concentration levels in plasma / T.E. Mürdter, W. Schroth, L. Bacchus-Gerybadze, S. Winter, G. Heinkele et al. // *Clinical pharmacology and therapeutics*. - 2011. - №5. - P. 708–717. - DOI: 10.1038/clpt.2011.27.
104. Proposal for standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials: the STEEP system / C.A. Hudis, W.E. Barlow, J.P. Costantino, R.J. Gray et al. // *Journal of Clinical Oncology*. - 2007. - №25. - P.2127–2132. - DOI: 10.1200/JCO.2006.10.3523.
105. Impact of variable CYP genotypes on breast cancer relapse in patients undergoing adjuvant tamoxifen therapy / J. Mwinyi, K. Vokinger, A. Jetter, U. Breitenstein, C. Hiller, G.A. Kullak-Ublick, A. Trojan // *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. - 2014. - №73. - P. 1181–1188. - DOI: 10.1007/s00280-014-2453-5.
106. Pharmacogenetics of tamoxifen therapy in Asian populations: from genetic polymorphism to clinical outcomes / T. Wang, Y. Zhou, G. Cao // *European Journal of Clinical Pharmacology*. - 2021. - №77. - P. 1095–1111. - DOI: 10.1007/s00228-021-03088-y.
107. Significant effect of polymorphisms in CYP2D6 and ABCC2 on clinical outcomes of adjuvant tamoxifen therapy for breast cancer patients / K. Kiyotani, T. Mushiroda, C.K. Imamura, N. Hosono, et al. // *Journal of clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. - 2010. - №8. - P. 1287–1293.
108. Association of CYP3A4/5, ABCB1 and ABCC2 polymorphisms and clinical outcomes of Thai breast cancer patients treated with tamoxifen / I. Sensorn, E. Sirachainan, M. Chamnanphon, E Pasomsub et al. // *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. - 2013. - №6. - P. 93–98.

109. Impact of ABCB1 and CYP2D6 polymorphisms on tamoxifen treatment outcomes and adverse events in breast cancer patients / Argalacsova S, Slanar O, Bakhouché H, Pertuzelka L. // J BUON. - 2017. - №22(5). - P. 1217-1226. - PMID: 29135105.
110. Kerr, I.D. The ABCG family of membrane-associated transporters: you don't have to be big to be mighty / I.D. Kerr, A.J. Haider, I.C. Gelissen // British journal of pharmacology. – 2011. - №7. – P. 1767-1779.
111. Murdter TE, Schroth W, Bacchus-Gerybadze L, et al. Activity levels of tamoxifen metabolites at the estrogen receptor and the impact of genetic polymorphisms of phase I and II enzymes on their concentration levels in plasma. Clin Pharmacol Ther. 2011;89(5):708–717.
112. Возможности фармакогенетического подхода к персонализированной терапии рака молочной железы тамоксифеном: описание клинических случаев. / М.И. Савельева, И.А. Дудина, Ю.С. Захаренкова, А.К. Игнатова, К.А. Рыжикова, Ж.А. Созаева, Д.А. Кудлай, О.М. Перфильева, И.В.Поддубная // Современная онкология. 2019 - №21(1). - С. 24-30.
113. Отдельнова, К. А. Определение необходимого числа наблюдений в социально-гигиенических исследованиях / К.А. Отдельнова // Сборник трудов 2-го ММИ. - 1980. - №150(6). - С. 18–22.
114. Клинические факторы риска гиперпластических процессов эндометрия на терапии тамоксифеном рака молочной железы. Результаты ретроспективного популяционного исследования / Е.О. Голубенко, М.И. Савельева, И.В. Поддубная, В.В. Коренная // Современная Онкология. - 2023. - Т.25. - №1. - С.63–67. - DOI:10.26442/18151434.2023.1.202117.
115. Management of endometrial hyperplasia. Green-top Guideline / Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. RCOG/BSGE Joint Guideline // 2016. - №67.

116. Endometrial cancer survival after breast cancer in relation to tamoxifen treatment: Pooled results from three countries / M.E. Jones, F.E. van Leeuwen, W.E. Hoogendoorn, et al. // *Breast Cancer Research: BCR*. - 2012. - №14(3). - DOI: 10.1186/bcr3206.
117. Tamoxifen-induced endometrial changes in postmenopausal women with breast carcinoma / M. Juneja, R. Jose, A.N. Kekre, F. Viswanathan, L. Seshadri // *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. - 2002. - №76(3). - P. 279–284. - DOI: 10.1016/s0020-7292(01)00528-8.
118. The effect of age on clinical/pathologic features, surgical morbidity, and outcome in patients with endometrial cancer / J.A. Lachance, E.N. Everett, B. Greer, L. Mandel et al. // *Gynecologic Oncology*. - 2006. - №3. -P.5. - DOI: 10.1016/j.ygyno.2005.11.009.
119. Rastogi, P. Chemoprevention in postmenopausal women / P. Rastogi // *Menopause*. - 2008. - №15. - P.5. - DOI: 10.1097/gme.0b013e318178863e.
120. Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen for breast cancer. / L. Bergman, MLR. Beelen, M. Gallee, et al. // *Lancet*. - 2000. - №356:881, P. 7.
121. Obesity and endometrial hyperplasia and cancer in premenopausal women: A systematic review / M.R. Wise, V. Jordan, A. Lagas, M. Showell et al. // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. - 2016. -№214(6). - P.689. - DOI: 10.1016/j.ajog.2016.01.175.
122. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies / A.G. Renehan, M. Tyson, M. Egger, R.F. Heller, M. Zwahlen // *Lancet*. - 2008. - №16. - P. 69-78. - DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60269-X.
123. Obesity, tamoxifen use, and outcomes in women with estrogen receptor-positive early-stage breast cancer / J. Dignam, K. Wieand, K. Johnson, B. Fisher, L. Xu, E. Mamounas // *The Journal of the National Cancer Institute*. - 2003. - №1(19). - P.67-76. - DOI: 10.1093/jnci/djg060.

124. Новикова, Е.Г. Длительный прием тамоксифена при распространенном раке молочной железы - преимущества и определенный риск. / Е.Г. Новикова, Л.В. Никанорова // Высокие технологии в онкологии. Материалы V Всероссийского съезда онкологов г.Казань, 4-7 октября 2000 г., РГМУ, Изд-во РНИОИ. - 2000. - т.3. - С. 69-70.
125. Клиническое значение генетического полиморфизма ферментов метаболизма и транспортеров тамоксифена при раке молочной железы: результаты популяционного когортного исследования / Приверженность к эндокринотерапии тамоксифеном и удовлетворенность наблюдением у врача-гинеколога женщин с раком молочной железы // Е.О. Голубенко, М.И. Савельева, Ж.А. Созаева, И.В. Поддубная, В.В. Коренная // Фарматека. - 2022. - Т.29. - №11. - С.28-36. DOI:10.18565/pharmateca.2022.11.00-0.
126. Возможности фармакогенетического подхода в решении гинекологических проблем пациенток, принимающих тамоксифен: обзор литературы / Е.О. Голубенко, М.И. Савельева, И.В. Поддубная, В.В. Коренная // Фарматека. - 2023. - Т.3. - №11. - С.6-13. - DOI: 10.18565/pharmateca.2023.11.6-12.
127. Genotype-guided tamoxifen dosing increases active metabolite exposure in women with reduced CYP2D6 metabolism: a multicenter study / W.J. Irvin, C.M. Walko, K.E. Weck, et al. // Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. - 2011. - №29(24). - P. 3232–3239. - DOI:10.1200/JCO.2010.31.4427.
128. Dean, L. Tamoxifen therapy and CYP2D6 genotype / L. Dean, V. Pratt, S. Scott, M. Pirmohamed, B. Esquivel, B. Kattman // AJSOURCE Medical Genetics Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information. - 2012-2014. - PMID: 28520357.
129. Прогностическое моделирование нежелательных лекарственных реакций тамоксифена при раке молочной железы (результаты когортного исследования) /

Е.О. Голубенко, М.И. Савельева, Ж.А. Созаева, И.В. Поддубная, В.В. Коренная // Фармакогенетика и фармакогеномика. - 2022. - №1. - С. 63–73. - DOI 10.37489/2588-0527-2022-1-63-73.

130. Predictive modeling of adverse drug reactions to tamoxifen therapy for breast cancer on base of pharmacogenomic testing / E. O. Golubenko, M. I. Savelyeva, Zh. A. Sozaeva, V. V. Korennaya, I. V. Poddubnaya, T. T. Valiev, S. N. Kondratenko, M. V. Ilyin // Drug Metabolism and Personalized Therapy. - 2023. - №4. - P. 339-347. - DOI: 10.1515/dmpt-2023-0027.

131. Приверженность к эндокринотерапии тамоксифеном и удовлетворенность наблюдением у врача-гинеколога женщин с раком молочной железы / / Е.О. Голубенко, М.И. Савельева, В.В. Коренная // Гинекология. - 2024. - №26(1). DOI:10.26442/20795696.2024.1.202432.

132. Персонализированный подход к амбулаторному ведению у акушера-гинеколога пациенток, принимающих тамоксифен / Е.О. Голубенко, М.И. Савельева, В.В. Коренная, Н.М. Подзолкова // Журнал акушерства и женских болезней. - 2024. - Т. 73. - № 1. - С. 29–39. - DOI 10.17816/JOWD608183.

133. Анализ осложнений эндокринотерапии тамоксифеном при раке молочной железы: клинические и фармакогенетические аспекты. / М.И. Савельева, Е.О. Голубенко, Ж.А. Созаева, И.В. Поддубная, В.В. Коренная // Современная Онкология. - 2022. - Т.24. - №3. - С. 361–367. DOI: 10.26442/18151434.2022.3.201783.

134. Клинические рекомендации «Рак молочной железы» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2021 год.

135. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials / Early Breast Cancer Trialists' Collaborative, C. Davies, J. Godwin et al. // Lancet. - 2011. - №378 (9793). - P. 771–784. - DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60993-8.

**Приложение А. Обобщенные исходные демографические, клинические и генетические данные исследуемой группы пациенток (n=120)**

№	Возраст	АВСВ1 (С3435Т)	СУР2С19*2 (681G>A)	СУР2С19*3 (636 G>A)	СУР2D6_4 (G1846A)	СУР2С9*2 (С430Т)	СУР2С9*3 (А1075С)	СУР3А5 (А6986G)	TNM	Начало приема ТАМ	ИМТ	УЗИ- патолог ия	Гинек. анамнез	АМК	Прили вы	Боли в костях	Диспне зия	Астения
1	49	СТ	GG	GG	GG	CC	AA	AG	T2N1M0	дек 2013	19,1	ГЭ	миома, ГЭ; 2017	да	очень сил	нет	нет	нет
2	38	СТ	GG	GG	GA	СТ	AA	GG	T1N3M0	окт 2016	24,1	ГЭ	ГЭ, параовариал	да	сильные	нет	нет	да
3	65	СТ	GG	GG	GA	СТ	AC	GG	T1N0M0	сент 2016	24,4	нет	не отягчен	нет	сильные	нет	нет	нет
4	44	ТТ	GG	GG	GG	CC	AA	GG	T2N1M3	апр 2014	22,4	ПЭ	ПЭ, миома	нет	сильные	да	да	да
5	62	CC	GG	GG	GG	CC	AA	GG	T2N0M0	ноя 2017	25,3	нет	миома, эндомет	нет	сильные	нет	нет	да
6	38	ТТ	GG	GG	GG	CC	AA	GG	T2N1M0	май 2017	22,0	нет	2 попытки ЭКО	нет	нет	нет	нет	нет
7	43	ТТ	GG	GG	GG	CC	AA	GG	T2N1M0	июль 2017	22,9	ГЭ, адено	аденомиоз, ГЭ,	да	сильные	нет	нет	да
8	43	ТТ	GG	GG	GG	CC	AA	GG	T1N0M0	окт 2017	31,6	нет	миома	нет	сильные	нет	нет	нет
9	45	ТТ	GA	GG	GG	CC	AA	GG	T2N0M0	авг 2017	20,5	ПЭ	ПЭ, эндометриоз	нет	умеренн	нет	нет	нет
10	50	СТ	GG	GG	GG	CC	AA	AG	T1N0M0	сент 2017	24,7	миома	множественная	нет	нет	да	нет	да
11	59	СТ	GA	GG	GG	CC	AA	GG	T1N2M0	1.06.15	36,0	нет	миома матки	нет	умеренн	да	нет	нет
12	35	СТ	GG	GG	GA	СТ	AA	GG	T2N1M0	09.09.17	21,5	нет	нет	нет	умеренн	нет	нет	нет
13	42	СТ	GG	GG	GA	CC	AA	AG	T1N1M0	5.12.17	19,2	нет	нет	нет	умеренн	нет	нет	нет
14	45	СТ	GA	GG	GG	CC	AA	AG	T2N1M0	12.09.17	31,2	аденомиоз	аденомиоз 1 ст.	нет	умеренн	нет	нет	нет
15	38	ТТ	GG	GG	GG	CC	AA	GG	T2N0M0	06.06.17	20,0	ГЭ	ГЭ, ГС, РДВ	да	очень сил	нет	нет	нет
16	49	CC	GA	GG	GG	CC	AA	AG	T1N0M0	11.11.16	20,1		ГЭ в 2012, ГС, РД	нет	сильные	нет	да	да
17	56	СТ	GG	GG	GG	CC	AA	GG	T1N0M0	08.08.17	24,7	миома ма	миома матки в	нет	сильные	да, золед	нет	да
18	51	СТ	GG	GG	GG	CC	AA	AG	T2N0M0	12.12.15	32,3	миома ма	миома матки	нет	сильные	да	нет	да
19	50	CC	GG	GG	GG	CC	AC	GG	T2N0M0	08.08.15	26,1	нет	нет	нет	умеренн	нет	нет	нет
20	36	CC	GA	GG	GA	CC	AA	GG	T1N0M0	20.10.17	24,7	ГЭ	ГЭ	да	умеренн	нет	нет	да
21	59	СТ	GA	GG	GG	СТ	AA	AG	T1N0M0	17.02.16	27,0	нет	миома матки 1	нет	умеренн	да	нет	да
22	43	ТТ	GG	GG	GA	CC	AA	AG	T2N0M0	05.05.17	27,4	ПЭ	полип эндометр	да	нет	да	нет	да
23	52	СТ	GG	GG	GG	CC	AA	AG	T1N1M0	07.07.17	22,4	нет	миома матки	нет	умеренн	нет	нет	нет
24	47	СТ	GG	GG	GG	CC	AA	GG	T1N1M0	06.04.18	28,1	миома ма	миома матки	нет	нет	нет	нет	нет
25	49	СТ	GG	GG	GG	СТ	AA	AG	T2N0M0	01.01.17	26,4	ПЭ	ПЭ	нет	умеренн	да, остеоп	да	да
26	56	СТ	GA	GG	GA	CC	AA	GG	T2N0M0	30.10.17	23,1	нет	гистерэктомия в	нет	умеренн	да	нет	да
27	59	CC	GA	GG	GG	CC	AA	AG	T4N3M0	02.02.17	37,2	нет	гистерэктомия с	нет	очень сил	да	нет	нет
28	39	CC	GA	GG	GG	CC	AA	AA	T2N1M0	08.08.15	31,6	нет	нет	да	сильные	да	нет	да
29	41	СТ	GG	GG	GA	CC	AA	AG	T1N0M0	12.12.17	24,4	нет	нет	нет	нет	да	нет	да
30	57	CC	GG	GG	GG	СТ	AA	AA	T1N0M0	20.02.16	37,3	нет	хирургическая от	нет	умеренн	да	да	да

№	Возраст	АВСВ1 (С3435Т)	СYP2C19*2 (681G>A)	СYP2C19*3 (636 G>A)	СYP2D6_4 (G1846A)	СYP2C9*2 (C430T)	СYP2C9*3 (A1075C)	СYP3A5 (A6986G)	TNM	Начало приема ТАМ	ИМТ	УЗИ- патолог ия	Гинек. анамнез	АМК	Прили вы	Боли в костях	Диспеп сия	Астения
31	38	CT	GA	GG	GG	CC	AA	AG	T1N3Mx	14.04.18	21,1	нет	киста яичника	нет	умеренн	да	нет	нет
32	47	TT	GG	GG	GA	CC	AA	GG	T1N1M0	16.04.18	21,8	норма	множественная	нет	сильные	да	нет	нет
33	38	CT	GA	GG	GG	CC	AA	AA	T1N0M0	09.09.16	21,7	норма	ВПЧ - инфекция	нет	нет	нет	нет	нет
34	39	CT	GG	GG	GA	CT	AA	AA	T2N0M0	1.1.16	20,4	нет	эндометриоз, в	нет	нет	нет	нет	да
35	53	CT	GG	GG	GA	CT	AA	AA	T1N0M0	17.04.13	22,2	нет	нет	нет	нет	да	нет	нет
36	39	CT	GG	GG	GG	CC	AA	AG	T1N0M0	08.08.13	21,4	ПЭ	ПЭ	нет	умеренн	да	да	нет
37	40	CC	GG	GG	GG	CC	AA	AG	T2N3M0	24.07.17	19,0	ГЭ	в 2003 резекция	да	умеренн	нет	нет	нет
38	42	CT	GG	GG	GG	CC	AA	AA	T1N0M0	08.06.18	21,0	ПЭ	ПЭ; миома матк	нет	нет	нет	нет	нет
39	39	CT	GG	GG	GG	CT	AA	AA	T2N0M0	29.08.17	20,0	ГЭ	эндометриоз с л	да	очень сил	да	да	да
40	36	TT	GG	GG	GA	CC	AA	AA	T2N0M0	02.02.18	18,0	нет	ВПЧ	нет	умеренн	нет	нет	нет
41	35	TT	GG	GG	GG	CC	AA	AG	T1N1M0	01.01.17	23,0	ПЭ	ПЭ	нет	сильные	нет	нет	нет
42	43	TT	GG	GG	GA	CC	AA	AA	T2N0M0	20.08.18	22,7	нет	миома матки, к	нет	умеренн	да (боли	да	да
43	39	CT	GG	GG	GA	CC	AA	AA	T2N0M0	09.09.17	25,6	нет	нет	нет	умеренн	да (боли	нет	да
44	40	CT	GG	GG	GA	CT	AA	AA	T1N0M0	05.05.18	23,4	норма	полип эндометр	нет	сильные	нет	да	да
45	39	CC	GG	GG	GG	CC	AA	GG	T1N1M0	05.05.16	24,4	ГЭ	ГЭ, эктопия ШМ	нет	сильные	да	нет	да
46	55	TT	GG	GG	GA	CC	AA	GG	T2N0M0	07.07.11	30,7	ГЭ дважды	ГЭ дважды на Т	нет	умеренн	да	нет	да
47	55	TT	GG	GG	GG	CC	AA	GA	T2N1N0	01.06.18	23,0	нет	нет	нет	умеренн	нет	нет	нет
48	42	TC	GG	GG	GA	CC	AA	GG	T2N1M0	01.05.18	24,0	миома ма	нет	нет	нет	нет	нет	нет
49	45	TC	GG	GG	GG	TT	AA	GG	T1N0M0	06.06.17	20,4	нет	ПНЯ с 2012 г	нет	сильные	да	нет	да
50	45	TT	GG	GG	GG	CC	AC	GG	T1N1M0	02.01.19	17,6	ПЭ	эндометриоз, П	нет	нет	нет	нет	нет
51	47	TC	GG	GG	GG	CT	AA	GA	T1N0M0	07.07.18	19,7	нет	нет	нет	умеренн	нет	нет	нет
52	50	TT	GG	GG	GG	CC	AA	GG	T1cN0M0	11.11.17	30,0	ГЭ	ГЭ, эндометриоз	нет	умеренн	да	нет	нет
53	48	TC	GG	GG	GA	CC	AA	GG	T2N0M0	23.03.18	22,2	аденомид	аденомиоз 1-2 с	нет	нет	нет	нет	нет
54	38	TT	GG	GG	GG	CT	AA	GG	T1N1M0	10.03.18	22,8	ГЭ	ГЭ (ГС+РДВ), ми	да	умеренн	нет	нет	да
55	36	TT	GA	GG	GG	CC	AA	GG	T2N0M0	24.12.18	25,4	ГЭ	ГЭ	нет	умеренн	да	нет	да
56	51	TT	GG	GG	GA	CT	AA	AA	T1N1M0	05.05.15	26,0	нет	2009 - надвлага	нет	умеренн	да	да	да
57	37	TC	GG	GG	GA	CC	AA	GG	T2aN0M0	14.03.18	31,1	нет	нет	нет	умеренн	нет	нет	нет
58	42	TT	GG	GG	GA	CT	AA	GG	T1N1M0	15.11.12	23,2	нет	нет	нет	умеренн	нет	нет	нет
59	36	TC	GG	GG	GG	CC	AA	GG	T1N0M0	12.07.18	18,8	ГЭ	ГЭ	нет	умеренн	нет	нет	да
60	47	TT	GG	GG	GA	CC	AA	GG	T2N0M0	11.11.18	36,8	нет	миома матки	нет	нет	нет	нет	нет

№	Возраст	АВСВ1 (С3435Т)	СYP2C19*2 (681G>A)	СYP2C19*3 (636 G>A)	СYP2D6_4 (G1846A)	СYP2C9*2 (C430T)	СYP2C9*3 (A1075C)	СYP3A5 (A6986G)	TNM	Начало приема ТАМ	ИМТ	УЗИ- патолог ия	Гинек. анамнез	АМК	Прили вы	Боли в костях	Диспеп сия	Астения
61	47	TC	GG	GG	GA	CC	AA	GG	T2N0M0	12.12.17	22,3	пограничн	пограничная сег	нет	умеренн	да	нет	да
62	55	TC	GG	GG	GA	CT	AA	GG	T1N0M0	09.08.18	21,9	нет	миома матки	нет	умеренн	нет	нет	нет
63	45	TC	GG	GG	GA	CC	AC	GG	T1N0M0	13.03.17	33,1	норма	нет	нет	умеренн	нет	нет	нет
64	29	TC	GG	GG	GA	CC	AA	GA	T2N1M0	05.05.18	20,7	нет	нет	нет	умеренн	нет	нет	нет
65	51	TT	GA	GG	GG	CC	AA	GG	T2N0M0	09.08.18	20,4	ПЭ, кисты	полипэктомия, н	нет	сильные,	да	нет	да
66	52	CC	GG	GG	GG	CC	AA	GG	T2N1M0	15.08.18	20,1	ПЭ	ПЭ, миома матк	нет	умеренн	нет	нет	нет
67	27	TT	GA	GG	GA	CC	AA	GG	T4N3M0	11.11.18	19,5	нет	эндометриомы	нет	умеренн	нет	нет	да
68	44	CC	GA	GG	GG	CC	AA	GG	T2N1M0	03.12.18	23,2	нет	аденомиоз	нет	умеренн	нет	нет	нет
69	39	CC	GG	GG	GG	CC	AA	GA	T2N1M0	19.11.18	22,9	миома ма	миома матки	нет	умеренн	нет	нет	да
70	40	TT	GG	GG	GG	CT	AC	GA	T3N1M0	01.02.18	22,5	миома ма	миома матки	нет	нет	нет	да	нет
71	49	TT	GA	GG	GA	CC	AA	GG	T1cN1M0	08.08.17	35,8	ГЭ, миома	ГЭ без атипии, э	нет	умеренн	нет	нет	да
72	53	CC	GG	GG	GG	CC	AA	GG	T1N0M0	12.12.17	28,3	аденоми	аденомиоз, мис	нет	умеренн	нет	нет	нет
73	64	TC	GG	GG	GG	CC	AA	GG	TisN0M0	09.09.16	28,3	ГЭ	ГЭ - ГС, РДВ	да	нет	да	нет	да
74	60	TT	GG	GG	GG	CC	AA	GG	T1N0M0	04.04.18	27,3	ГЭ	ГЭ, миома матки	нет	умеренн	нет	нет	нет
75	52	TC	GG	GG	GG	CT	AA	GG	T1N0M0	01.08.17	23,2	ГЭ	ГЭ	нет	сильные	нет	нет	да
76	42	TC	GG	GG	GA	CC	AA	GA	T1N0M0	12.12.18	30,5	нет	полипэктомия д	нет	нет	нет	нет	нет
77	53	CC	GG	GG	GG	CC	AA	GG	T1N2M0	10.10.17	25,4	нет	внематочная бе	нет	очень сил	да	да	нет
78	46	TC	GA	GG	GG	CC	AA	GA	T1N0M0	03.03.17	24,0	нет	миома матки	нет	сильные	да	да	да
79	52	TC	GA	GG	GG	CC	AC	GG	T2N1M0	01.11.13	32,1	миома ма	миома матки	нет	нет	нет	нет	да
80	62	TT	GA	GG	GG	CC	AA	GG	T4N1M0	06.06.16	36,7	ГЭ	ГЭ с 2010 - набл	да	нет	да	да	да
81	46	TT	GG	GG	GG	CT	AA	GA	T3N3M0	17.02.19	32,0	ГЭ, киста	ГЭ, киста ПЯ	да	сильные	нет	да	нет
82	47	TC	GA	GG	GA	CC	AA	GG	T2N0M0	01.12.18	21,6	норма	нет	нет	нет	нет	нет	нет
83	59	TT	GG	GG	GA	CT	AA	GG	T3N2M0	11.11.17;	22,8	нет	нет	нет	нет	нет	нет	да
84	60	TC	GG	GG	GA	CC	AC	GG	T3N1M0	02.02.18	21,8	нет	2018- экстирпац	нет	нет	нет	нет	нет
85	39	CC	GG	GG	GA	CC	AA	GG	T4N1M0		22,5	нет	2018 - аднексэкт	нет	нет	нет	нет	нет
86	46	TT	GG	GA	GG	CC	AA	GG	T2N1M0	08.10.18	28,7	множеств	множественная	нет	нет	да	нет	нет
87	50	TC	GG	GG	GA	CC	AA	GG	T2N1aM0	06.07.18	19,7	миома ма	миома матки	нет	нет	нет	нет	нет
88	49	TC	GG	GG	GA	CC	AA	GG	T1N0M0	05.05.15;	25,4	аденоми	аденомиоз 1 ст.	нет	нет	нет	нет	нет
89	47	CC	GG	GG	GA	CC	AC	GG	T1cN1M0	08.09.17	25,3		02.02.18 - экстир	нет	нет	нет	нет	нет
90	38	TC	GG	GG	GA	CT	AA	GG	T3N3M0	02.02.18	27,3	аденоми	аденомиоз	нет	нет	нет	нет	нет

№	Возраст	АВСВ1 (С3435Т)	СУР2С19*2 (681G>A)	СУР2С19*3 (636 G>A)	СУР2D6_4 (G1846A)	СУР2С9*2 (С430Т)	СУР2С9*3 (А1075С)	СУР3А5 (А6986G)	TNM	Начало приема ТАМ	ИМТ	УЗИ- патолог ия	Гинек. анамнез	АМК	Прили вы	Боли в костях	Диспеп сия	Астения
91	58	CC	GG	GG	GG	CC	AA	GG	T2N1M0	04.04.02	22,8	нет	нет	нет	сильные	да	нет	нет
92	44	CC	GA	GG	GA	CC	AA	GG	T2N0M0	01.12.17	22,4	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет
93	48	TC	GA	GG	GA	CT	AA	GG	T2N3M0	09.09.16	25,9	нет	нет	нет	нет	нет	нет	да
94	50	TC	GA	GG	GG	CC	AA	GG	T1N2M0	02.02.12	25,8	нет		нет	нет	нет	нет	нет
95	51	TC	GA	GG	GA	CC	AA	GG	T1N2M0	10.10.17	25,8	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет
96	51	CC	GG	GG	GA	CC	AA	GG	T2N0M0	25.01.19	28,3	нет	миома матки, а	нет	нет	нет	нет	да
97	36	TT	GG	GG	GG	CT	AA	GG	T3N0M0	22.12.18	21,5	нет	нет	нет	умеренн	нет	нет	нет
98	45	TC	GG	GG	GG	CC	AA	GG	T1N0M0	07.0714	19,9	норма	резекция яични	нет	умеренн	да	нет	да
99	50	TT	GA	GG	GG	CT	AA	GA	T2N0M0	10.07.18	24,8	нет	ГС, миомэктом	нет	нет	да	да	нет
100	40	CC	GG	GG	GA	CC	AC	GG	T2N1M0	04.04.18	29,4	нет	КС в 2011; ГС, м	нет	умеренн	нет	нет	нет
101	46	TT	GG	GG	GG	CC	AA	AA	T4N1M0	15.12.18	24,0	нет	миома матки	нет	умеренн	да	да	нет
102	65	TT	GG	GG	GG	CC	AA	GG	T1N0M0	01.01.18	20,1	нет	ампутация матк	нет	умеренн	нет	да	нет
103	42	TC	GG	GG	GA	CC	AA	GA	T2N0M0	08.03.18	24,6	нет	нет	нет	нет	нет	нет	нет
104	48	CC	GG	GG	GG	CC	AC	GG	T4N1M1	22.12.18	27,5	нет	нет	нет	умеренн	нет	нет	нет
105	40	CT	GG	GG	GA	CT	AA	AA	T1N0M0	05.05.18	23,4	норма	полип эндометр	нет	сильные	нет	да	да
106	39	CC	GG	GG	GG	CC	AA	GG	T1N1M0	05.05.16	24,4	ГЭ	ГЭ, эктопия ШМ	нет	сильные	да	нет	да
107	55	TT	GG	GG	GA	CC	AA	GG	T2N0M0	07.07.11	30,7	ГЭ дважды	ГЭ дважды на Т	нет	умеренн	да	нет	да
108	55	TT	GG	GG	GG	CC	AA	GA	T2N1N0	01.06.18	23,0	нет	нет	нет	умеренн	нет	нет	нет
109	42	TC	GG	GG	GA	CC	AA	GG	T2N1M0	01.05.18	24,0	миома ма	нет	нет	нет	нет	нет	нет
110	45	TC	GG	GG	GG	TT	AA	GG	T1N0M0	06.06.17	20,4	нет	ПНЯ с 2012 г	нет	сильные	да	нет	да
111	45	TT	GA	GG	GG	CC	AA	GG	T2N0M0	авг 2017	20,5	ПЭ	ПЭ, эндометрис	нет	умеренн	нет	нет	нет
112	50	CT	GG	GG	GG	CC	AA	AG	T1N0M0	сент 2017	24,7	миома	множественная	нет	нет	да	нет	да
113	59	CT	GA	GG	GG	CC	AA	GG	T1N2M0	1.06.15	36,0	нет	миома матки	нет	умеренн	да	нет	нет
114	35	CT	GG	GG	GA	CT	AA	GG	T2N1M0	09.09.17	21,5	нет	нет	нет	умеренн	нет	нет	нет
115	42	CT	GG	GG	GA	CC	AA	AG	T1N1M0	5.12.17	19,2	нет	нет	нет	умеренн	нет	нет	нет
116	45	CT	GA	GG	GG	CC	AA	AG	T2N1M0	12.09.17	31,2	аденомис	аденомиоз 1 ст.	нет	умеренн	нет	нет	нет
117	38	TT	GG	GG	GG	CC	AA	GG	T2N0M0	06.06.17	20,0	ГЭ	ГЭ, ГС, РДВ	да	очень си	нет	нет	нет
118	52	TC	GA	GG	GG	CC	AC	GG	T2N1M0	01.11.13	32,1	миома ма	миома матки	нет	нет	нет	нет	нет
119	62	TT	GA	GG	GG	CC	AA	GG	T4N1M0	06.06.16	36,7	ГЭ	ГЭ с 2010 - набл	да	нет	да	да	да
120	46	TT	GG	GG	GG	CT	AA	GA	T3N3M0	17.02.19	32,0	ГЭ, киста	ГЭ, киста ПЯ	да	сильные	нет	да	нет

## Приложение Б. Общие результаты ассоциативного анализа в подгруппе пациенток с РМЖ (n=120)

Н.ЛР/ген		ABCВ1 (C3435T)				CYP2C19*2 (681G>A)		CYP2C19*3 (636 G>A)		CYP2D6_4 (G1846A)		CYP2C9*2 (C430T)			CYP2C9*3 (A1075C)		CYP3A5 CC(A6986G)				CYP2C19*2 (681G>A)	
		CC, n(%)	CT, n(%)	TT, n(%)	TC, n(%)	GG, n(%)	GA, n(%)	GG, n(%)	GA, n(%)	GG, n(%)	GA, n(%)	CC, n(%)	CT, n(%)	TT, n(%)	AA, n(%)	AC, n(%)	AA, n(%)	AG, n(%)	GG, n(%)	GA, n(%)	GG, n(%)	GA, n(%)
Приливы	Есть	18 (25)	18 (25)	25 (34,7)	11 (15,3)	56 (77,8)	16 (22,2)	72 (100)	0 (0)	50 (69,4)	22 (30,6)	54 (75)	17 (23,6)	1 (1,4)	67 (93,1)	5 (6,9)	9 (12,5)	13 (18,1)	43 (59,7)	7 (9,7)	56 (77,8)	16 (22,2)
	Нет	7 (14,6)	7 (14,6)	12 (25)	22 (45,8)	33 (68,8)	15 (31,3)	46 (95,8)	2 (4,2)	16 (33,3)	32 (66,7)	38 (79,2)	10 (20,8)	0 (0)	41 (85,4)	7 (14,6)	4 (8,3)	3 (6,3)	37 (77,1)	4 (8,3)	33 (68,8)	15 (31,3)
P		0,169	0,169	0,259	<b>&lt;0,001*</b>	0,268	0,268	0,158	0,158	<b>&lt;0,001*</b>	<b>&lt;0,001*</b>	0,597	0,721	1,000	0,218	0,218	0,560	0,098	<b>0,048*</b>	1,000	0,268	0,268
Боли в костях	Есть	7 (17,5)	13 (32,5)	15 (37,5)	5 (12,5)	28 (70)	12 (30)	38 (95)	2 (5)	30 (75)	10 (25)	32 (80)	7 (17,5)	1 (2,5)	40 (100)	0 (0)	8 (20)	9 (22,5)	21 (52,5)	2 (5)	28 (70)	12 (30)
	Нет	18 (22,5)	12 (15)	22 (27,5)	28 (35)	61 (76,3)	19 (23,8)	80 (100)	0 (0)	36 (45)	44 (55)	60 (75)	20 (25)	0 (0)	68 (85)	12 (15)	5 (6,3)	7 (8,8)	59 (73,8)	9 (11,3)	61 (76,3)	19 (23,8)
P		0,636	<b>0,033*</b>	0,263	<b>0,009*</b>	0,461	0,461	0,109	0,109	<b>0,002*</b>	<b>0,002*</b>	0,650	0,487	0,333	<b>0,008*</b>	<b>0,008*</b>	<b>0,031*</b>	<b>0,048*</b>	<b>0,02*</b>	0,333	0,461	0,461
Диспепсия	Есть	3 (15,8)	4 (21,1)	11 (57,9)	1 (5,3)	14 (73,7)	5 (26,3)	19 (100)	0 (0)	16 (84,2)	3 (15,8)				18 (94,7)	1 (5,3)					14 (73,7)	5 (26,3)
	Нет	22 (21,8)	21 (20,8)	26 (25,7)	32 (31,7)	75 (74,3)	26 (25,7)	99 (98)	2 (2)	50 (49,5)	51 (50,5)				90 (89,1)	11 (10,9)					75 (74,3)	26 (25,7)
P		0,761	1,000	<b>0,013*</b>	<b>0,023*</b>	1,000	1,000	1,000	1,000	<b>0,006*</b>	<b>0,006*</b>				0,688	0,688					1,000	1,000
Астения	Есть	8 (17,8)	12 (26,7)	15 (33,3)	10 (22,2)	30 (66,7)	15 (33,3)	45 (100)	0 (0)	26 (57,8)	19 (42,2)	30 (66,7)	14 (31,1)	1 (2,2)	44 (97,8)	1 (2,2)	8 (17,8)	7 (15,6)	28 (62,2)	2 (4,4)	30 (66,7)	15 (33,3)
	Нет	17 (22,7)	13 (17,3)	22 (29,3)	23 (30,7)	59 (78,7)	16 (21,3)	73 (97,3)	2 (2,7)	40 (53,3)	35 (46,7)	62 (82,7)	13 (17,3)	0 (0)	64 (85,3)	11 (14,7)	5 (6,7)	9 (12)	52 (69,3)	9 (12)	59 (78,7)	16 (21,3)
P		0,644	0,251	0,646	0,316	0,146	0,146	0,527	0,527	0,636	0,636	<b>0,045*</b>	0,08	0,375	<b>0,03*</b>	<b>0,03*</b>	0,072	0,590	0,424	0,206	0,146	0,146
Полип эндометрия	Есть	1 (7,7)	4 (30,8)	7 (53,8)	1 (7,7)	11 (84,6)	2 (15,4)	13 (100)	0 (0)	10 (76,9)	3 (23,1)	11 (84,6)	2 (15,4)	0 (0)	12 (92,3)	1 (7,7)	2 (15,4)	4 (30,8)	6 (46,2)	1 (7,7)	11 (84,6)	2 (15,4)
	Нет	24 (22,4)	21 (19,6)	30 (28)	32 (29,9)	78 (72,9)	29 (27,1)	105 (98,1)	2 (1,9)	56 (52,3)	51 (47,7)	81 (75,7)	25 (23,4)	1 (0,9)	96 (89,7)	11 (10,3)	11 (10,3)	12 (11,2)	74 (69,2)	10 (9,3)	78 (72,9)	29 (27,1)
P		0,297	0,467	0,107	0,110	0,511	0,511	1,000	1,000	0,139	0,139	0,730	0,730	1,000	1,000	0,632	0,072	0,122	1,000	0,511	0,511	

Н.ПР/ген		ABCВ1 (C3435T)				CYP2C19*2 (681G>A)		CYP2C19*3 (636 G>A)		CYP2D6_4 (G1846A)		CYP2C9*2 (C430T)			CYP2C9*3 (A1075C)		CYP3A5 CC(A6986G)				CYP2C19*2 (681G>A)	
		CC, n(%)	CT, n(%)	TT, n(%)	ТС, n(%)	GG, n(%)	GA, n(%)	GG, n(%)	GA, n(%)	GG, n(%)	GA, n(%)	CC, n(%)	CT, n(%)	TT, n(%)	AA, n(%)	AC, n(%)	AA, n(%)	AG, n(%)	GG, n(%)	GA, n(%)	GG, n(%)	GA, n(%)
Гиперплазия эндометрия	Есть	3 (12,5)	3 (12,5)	12 (50)	6 (25)	19 (79,2)	5 (20,8)	24 (100)	0 (0)	17 (70,8)	7 (29,2)	16 (66,7)	8 (33,3)	0 (0)	24 (100)	0 (0)	1 (4,2)	2 (8,3)	19 (79,2)	2 (8,3)	19 (79,2)	5 (20,8)
	Нет	22 (22,9)	22 (22,9)	25 (26)	27 (28,1)	70 (72,9)	26 (27,1)	94 (97,9)	2 (2,1)	49 (51)	47 (49)	76 (79,2)	19 (19,8)	1 (1)	84 (87,5)	12 (12,5)	12 (12,5)	14 (14,6)	61 (63,5)	9 (9,4)	70 (72,9)	26 (27,1)
P		0,4	0,4	<b>0,028*</b>	1,000	0,611	0,611	1,000	1,000	0,081	0,081	0,279	0,176	1,000	0,121	0,121	0,461	0,523	0,225	1,000	0,611	0,611
АМК	Есть	3 (20)	3 (20)	8 (53,3)	1 (6,7)	11 (73,3)	4 (26,7)	15 (100)	0 (0)	12 (80)	3 (20)	10 (66,7)	5 (33,3)	0 (0)	15 (100)	0 (0)	2 (13,3)	3 (20)	8 (53,3)	2 (13,3)	11 (73,3)	4 (26,7)
	Нет	22 (21)	22 (21)	29 (27,6)	32 (30,5)	78 (74,3)	27 (25,7)	103 (98,1)	2 (1,9)	54 (51,4)	51 (48,6)	82 (78,1)	22 (21)	1 (1)	93 (88,6)	12 (11,4)	11 (10,5)	13 (12,4)	72 (68,6)	9 (8,6)	78 (74,3)	27 (25,7)
P		1,000	1,000	<b>0,044*</b>	0,065	1,000	1,000	1,000	1,000	<b>0,051*</b>	<b>0,051*</b>	0,338	0,324	1,000	0,358	0,358	0,666	0,421	0,255	0,627	1,000	1,000
Менопауза	Есть	17 (30,4)	12 (21,4)	13 (23,2)	14 (25)	42 (75)	14 (25)	56 (100)	0 (0)	34 (60,7)	22 (39,3)	44 (78,6)	11 (19,6)	1 (1,8)	50 (89,3)	6 (10,7)	4 (7,1)	11 (19,6)	41 (73,2)	0 (0)	42 (75)	14 (25)
	Нет	8 (12,5)	13 (20,3)	24 (37,5)	19 (29,7)	47 (73,4)	17 (26,6)	62 (96,9)	2 (3,1)	32 (50)	32 (50)	48 (75)	16 (25)	0 (0)	58 (90,6)	6 (9,4)	9 (14,1)	5 (7,8)	39 (60,9)	11 (17,2)	47 (73,4)	17 (26,6)
P		<b>0,016*</b>	0,881	0,091	0,566	1,000	1,000	0,498	0,498	0,239	0,239	0,644	0,518	0,467	1,000	1,000	0,255	0,065	0,155	<b>0,001*</b>	0,845	0,845

Примечание: АМК – аномальные маточные кровотечения; p – достоверность различий; \* p≤0,05.