

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ В.Н. КАРАЗІНА

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**ОТЧЕНАШ НАТАЛЯ МИКОЛАЇВНА**

УДК 616-006.04:618.19-006.6]-097:578.825.1/.26-07-08

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРЕБІГУ  
ГЕРПЕСВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ У ХВОРИХ НА РАК ГРУДНОЇ  
ЗАЛОЗИ: ОПТИМІЗАЦІЯ ДІАГНОСТИКИ ТА СТРАТЕГІЇ  
ЛІКУВАННЯ**

Спеціальність 222 – Медицина  
(галузь знань 22 – Охорона здоров'я)

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

\_\_\_\_\_ Отченаш Н.М.

Науковий керівник: Лядова Тетяна Іванівна, доктор медичних наук, професор

Харків – 2026

## АНОТАЦІЯ

*Отченаш Н.М.* – Клініко-імунологічна характеристика перебігу герпесвірусних інфекцій у хворих на рак грудної залози: оптимізація діагностики та стратегії лікування.

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина (Галузь знань – 22 Охорона здоров'я) – Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, Харків, 2026.

**Мета дослідження** – оптимізація діагностики, прогнозування перебігу, розробка терапії супроводу з метою попередження реактивації герпесвірусних інфекцій у хворих на рак грудної залози.

У дисертаційній роботі проаналізовано та оцінено значущість змін імунних показників та частоти реактивації герпесвірусних інфекцій у хворих на рак грудної залози при проведенні неоад'ювантної хіміотерапії.

В ретроспективне дослідження було включено дані 132 жінок ІА та ІІВ стадії ( $T_{1-3}N_{0-3}M_0$  стадії) HER2-негативним раком грудної залози, що знаходились на лікуванні у 2021-2024 рр. у Комунальному некомерційному підприємстві Харківської обласної ради «Обласний центр онкології». Включення пацієнток до програми обстеження та лікування проводилося після підтвердження діагнозу РГЗ. У пацієнток вивчали дані первинної медичної документації, результати комп'ютерних та магнітно-резонансних томографій, ультразвукових досліджень, дані патогістологічних, імуногістохімічних, серологічних та молекулярно-генетичних досліджень, результати клініко-лабораторних та біохімічних аналізів крові та коагулограми.

Аналіз клінічної та патологічної характеристики хворих, що були включені у дослідження виявив наявність інвазивної протокової карциноми у 112 (84,5%) хворих, інвазивної лобулярної карциноми у 20 (15,5%)

пацієток. Локалізація процесу домінувала у правій молочній залозі – 78 (59,1%), тоді як у лівій залозі пухлина була виявлена у 54 (40,9%) пацієток.

Слід зазначити, що HR-/HER2- (Triple negative) була виявлена 23 (17,4%) пацієток. Більшість пацієток мали ступінь злоякісності G<sub>2</sub> – 78 (59,1%), розмір пухлини T<sub>2</sub> – 86 (65,2%) та ураження лімфатичних вузлів N<sub>1</sub> у 57 (43,2%).

Оцінка основних біохімічних та лабораторних показників у хворих на РГЗ проводилася у динаміці НАХТ (при проведенні кожного курсу терапії). В дослідження були включено наступні показники: рівень гемоглобіну, еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів, нейтрофілів, лімфоцитів, загального білірубіну, аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, гамма-глутамілтрансферази, загального білка, показники коагулограми, рівень креатиніну, показники коагулограми (протромбіновий час, протромбіновий індекс, міжнародне нормалізоване відношення, тромбіновий час, активований частковий тромбопластиновий час).

Слід зазначити, що при проведенні НАТХ у хворих на РГЗ у 88 пацієток (66,7%) відзначалися прояви анемії, при чому легкого ступеню (зі зниженням рівня гемоглобіну до 90 г/л) – у 78 осіб (59,1%); середнього ступеню (від 89–70 г/л) у 7,6% (10 хворих). Дослідження кількості еритроцитів при динамічному спостереженні у хворих на РГЗ виявило їх зниження у 57 хворих (43,2%), прояви нейтропенії легкого ступеню зі зменшенням абсолютної кількості нейтрофілів ( $1,5-1,0 \times 10^9/\text{л}$ ) були виявлені у 77 пацієток (58,3%), помірного ступеню ( $0,99-0,5 \times 10^9/\text{л}$ ) – у 35 пацієток (26,5%), тромбоцитопенія реєструвалася у 10 хворих (7,6%), тромбоцитоз у 48 хворих (36,4%) та у 74 хворих (56,0%) на РГЗ рівень тромбоцитів залишався у межах нормальних значень.

Ознаки гепатотоксичності при проведенні НАХТ, були асоційовані з підвищенням рівнів печінкових трансаміназ та загального білірубіну. Підвищення рівнів АЛТ у хворих на РГЗ при проведенні НАХТ відзначалося у 44 хворих (33,3%), підвищення вмісту АСТ було зареєстровано у 35 хворих

(26,5%), тоді як нормальні рівні даного показнику зберігалися у 97 хворих (73,5%). Підвищення рівнів гамма-глутамілтрансферази (ГГТ) було зареєстровано у 47 осіб (35,6%). Вміст лужної фосфатази (ЛФ) був підвищений лише у 3 пацієнтів (2,3%) досліджуваної групи, тоді як у 97,7% він залишався у межах нормальних значень. У 28 хворих (21,2%) відзначалися явища гіпербілірубінемії. Прояви гіпоальбумінемії були зареєстровані у 26 пацієток (19,7%), що пов'язано з пригніченням синтезу білків на тлі гепатотоксичності хіміотерапевтичних препаратів. Підвищення вмісту креатиніну було зареєстровано у 4 осіб (3%) досліджуваної групи, що асоціювалось з нефротоксичною дією препаратів.

Дослідження показників коагулограми дозволило виявити прояви синдрому гіперкоагуляції, що виявлялися зниженням протромбінового часу (ПЧ) у 21,2% (28 пацієток), підвищенням показників протромбінового індексу (ПІ) у 31,8% (42 пацієток), зниженням активованого часткового тромбoplastинового часу у 27,3% (36 пацієток).

Клінічні ознаки побічних ефектів включали системні, шлунково-кишкові, дерматологічні та неврологічні симптоми, артро-, міалгію та токсичне ураження ока. Серед системних проявів найчастіше спостерігалася загальна слабкість – у 98 (74,2%) пацієток. Порушення сну було виявлено у 26 (19,7%) випадках, тоді як лихоманка – у 19 (14,4%) хворих.

Ознаки токсичного ураження шлунково-кишкового тракту були одними з найбільш поширених. Нудота відзначалася у 112 (84,8%) пацієток, втрата апетиту – у 102 (77,3%), блювання – у 79 (59,8%). Мукозит діагностовано у 66 (50,0%) хворих, ознаки стоматиту виявлено у 58 (43,9%) хворих. Діарея та закрепи спостерігалися з приблизно однаковою частотою – у 44 (33,3%) та 45 (34,1%) випадках відповідно.

Серед проявів токсичного ураження шкіри найчастіше спостерігалася алопеція – у 128 (96,9%) пацієток. Ураження нігтів було зареєстровано у 58 (43,9%) випадках, шкірна реакція типу «рука–стопа» – у 21 (15,9%), алергічні прояви – у 22 (16,6%), периферичні набряки – у 3 (2,3%) хворих.

Токсичне ураження нервової системи проявлялося розвитком периферичної нейропатії у 31 (23,5%) пацієнтки.

Прояви артралгії та міалгії у даної категорії хворих зустрічалися відносно рідше – у 7 (5,3%) та 9 (6,8%) випадках, відповідно.

Підвищене слезовиділення як токсичний прояв НАХТ відзначалось серед 11 (8,3%) пацієток, нечіткість зору – у 14 (10,6%) випадках.

Імунний статус оцінено у 46 хворих на РГЗ віком 32–58 років. Середній вік пацієток становив  $44,8 \pm 12,4$  року. Системну імунну відповідь досліджували за популяційним та субклітинним станом лімфоцитів периферичної крові. Дослідження проводилось у динаміці лікування до початку 1-го курсу (I період), після 6-го курсу (II період) НАХТ. Матеріалом для дослідження використана сироватка хворих на РГЗ. Фенотип лімфоцитів крові визначали за допомогою проточної цитометрії (FACS-Calibur, США) та моноклональних анти тіл (МАТ). Для ідентифікації на клітинах  $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ ,  $CD16^+$ ,  $CD20^+$ ,  $CD25^+$ ,  $CD8^+CD28^+$ ,  $CD8^+CD28^-$  використовували відповідні антитіла, помічені FITC.

Відносний вміст показників  $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ ,  $CD16^+$ ,  $CD20^+$ ,  $CD8^+CD28^+$ ,  $CD8^+CD28^-$  та їх співвідношення  $CD8^+CD28^+/CD8^+CD28^-$ ,  $CD25^+$ , Th1 (ИФ $\gamma^+$ ), Th2 (ИЛ-4 $^+$ ) та співвідношення Th1/Th2, вміст ЦІК, ум.од. до початку проведення НАПХТ не відрізнялися вірогідними змінами, порівняно з показниками контрольної групи ( $p > 0,05$ ). Однак, після завершення курсу лікування у пацієток групи спостереження визначалися виражені зміни більшості досліджуваних показників імунограми.

Відносний вміст  $CD3^+$ -клітин після проведення курсу НАХТ був вірогідно зменшеним і складав  $49,2 \pm 4,81$  проти  $66,48 \pm 3,8$  % показників контрольної групи та  $69,67 \pm 4,51$  % у цієї групи хворих до початку лікування ( $p < 0,01$ ). Дослідження вмісту Т-хелперів  $CD4^+$  також встановило їх вірогідне зменшення, порівняно з показниками контрольних значень, та до лікування –  $30,1 \pm 4,08$  проти  $42,4 \pm 1,39$  та  $41,58 \pm 3,07$  % ( $p < 0,01$ ). Аналогічні зміни було встановлено і при дослідженні відносного вмісту  $CD8^+$ -клітин –  $19,8 \pm 2,42$  %

( $p < 0,001$ ) їх вміст після курсу терапії був статистично нижчим, порівняно з контрольними даними –  $29,7 \pm 1,81$  %, та до початку лікування –  $24,26 \pm 2,75$  %.

Вміст CD16<sup>+</sup>-клітин після проведення НАХТ також характеризувався вірогідним зниженням –  $12,79 \pm 0,6$  % ( $p < 0,05$ ), порівняно з даними контрольної групи та до початку терапії ( $p < 0,05$ ). Відносний вміст CD20<sup>+</sup>-кл, % у хворих на РГЗ до проведення НАХТ складав  $14,82 \pm 1,1$  кл, % не відрізняючись вірогідністю з показниками контрольної групи ( $p > 0,05$ ). На момент закінчення терапії відносний вміст CD20<sup>+</sup>-кл, % складав  $9,17 \pm 1,8$  кл, %, що було нижче контрольних значень та до початку терапії на 1,5 рази ( $p < 0,05$ ) та 1,6 рази ( $p < 0,01$ ). Показники відносного вмісту CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>-кл, % характеризувалися тенденцією до зменшення при проведенні НАХТ, та не відрізнялися статистичною вірогідністю у групах порівняння та контрольними значеннями.

Однак відносний вміст CD8<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup>-кл, % у II періоді відрізнявся статистичною вірогідністю між періодами та показниками контрольної групи і складав  $8,4 \pm 0,5$  проти  $5,5 \pm 0,4$  кл, % у I періоді ( $p < 0,001$ ) та  $5,3 \pm 0,3$  кл, % у контрольній групі ( $p < 0,001$ ). Дослідження співвідношення CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup> не виявило статистичної вірогідності між контрольними значеннями та показниками періодів дослідження ( $p > 0,05$ ).

Відносний вміст CD25<sup>+</sup>-кл, % при динамічному спостереженні характеризувався зменшенням при проведенні НАХТ не відрізняючись статистичною вірогідністю порівняно з показниками контрольної групи ( $p > 0,05$ ), однак між періодами ці показники відрізнялися статистично і складала  $17,42 \pm 1,2$  проти  $12,38 \pm 1,79$  -кл, %, ( $p < 0,05$ ).

Динамічне спостереження відносного вмісту Th1 (ІНФ $\gamma$ <sup>+</sup>), % дозволило встановити відсутність статистичної вірогідності між контрольними значеннями та періодами спостереження ( $p > 0,05$ ). Відносний вміст Th2 (ІЛ-4<sup>+</sup>), % у II періоді відрізнявся статистично між показниками I періоду та контрольними значеннями, що складало  $6,5 \pm 2,38$  проти  $11,9 \pm 1,12$  -кл, %, ( $p < 0,05$ ) та  $12,3 \pm 1,4$  -кл, %, ( $p < 0,05$ ). Співвідношення Th1/Th2 також не мало

вірогідних відмінностей між періодами та показниками контрольної групи ( $p > 0,05$ ). Вміст ЦІК ум.од. у хворих після проведення курсу НАХТ, мав тенденцію до підвищення, порівняно з показниками контрольних значень та до початку проведення курсу лікування –  $16,73 \pm 2,19$  проти  $12,0 \pm 1,5$  та  $13,99 \pm 1,82$  ум.од. ( $p > 0,05$ ).

Максимальну ступінь відхилення за критерієм Ст'юдента між показниками I та II періоду виявлено серед показників  $CD8^+CD28^-$  ( $t=4,53$ ,  $p < 0,001$ ); вмістом  $CD3^+$  ( $t=3,1$ ,  $p < 0,01$ ); вмістом  $CD16^+$  ( $t=2,98$ ,  $p < 0,01$ ); вмістом  $CD20^+$  ( $t=2,68$ ,  $p < 0,01$ ). Менші показники t-критерію мали рівні інших досліджуваних показників –  $CD25^+$  ( $t=2,34$ ,  $p < 0,05$ );  $CD4^+$  ( $t=2,25$ ,  $p < 0,05$ ) та Th2-клітин ( $t=2,05$ ,  $p < 0,05$ ).

Стан гуморального імунітету оцінювався за фагоцитарною можливістю лейкоцитів крові, вмісту секреторного імуноглобуліну (sIgA), основних класів імуноглобулінів (IgA, IgM, IgG) та комплементу у сироватці крові. Дослідження дозволило встановити, що показники гуморального імунітету, зокрема основні класи імуноглобулінів та компоненти системи комплементу зазнають суттєвих змін як внаслідок самого пухлинного процесу, так і під впливом проводимої хіміотерапії.

У дисертаційній роботі проведено моніторинг реактивації герпесвірусів з метою вивчення частоти та клінічного значення реактивації герпесвірусних інфекцій у даної категорії хворих та оцінки їх впливу на перебіг основного захворювання та лікування. Реактивацію герпесвірусів визначали на підставі клінічних проявів (рецидивуючий герпес labialis, genitalis, оперізувальний лишай, лейкоплакія, стоматит, генералізована герпесвірусна інфекція) та лабораторних даних (серологічні маркери (підвищення титрів IgG або поява IgM до HSV-1/2, VZV, CMV, IgG NA, VCA, EA до EBV, HHV-6); наявність реплікативної активності герпесвірусів (виявлення ДНК методом ПЛР) у крові та інших біологічних середовищах (за наявності даних)); записів про призначення противірусної терапії в період проведення неoad'ювантної хіміотерапії.

Для розуміння впливу НАХТ на реактивацію герпесвірусів (ГВ) нами було оцінено ризики реактивації на тлі НАХТ. При проведенні дослідження було виявлено високий рівень статистичної значущості ризиків реактивації всіх досліджених ВР, що підтверджується зростанням частоти виявлення IgG ( $p \leq 0,020$ ) і ДНК (слина) ( $p < 0,001$ ). Найбільш виражений ефект впливу НАХТ було виявлено при реактивації ВЕБ-інфекції на фоні імуносупресивної терапії (ВЕБ NA IgG ВР на рівні 0,035(95% ДІ 0,011-0,109;  $p < 0,001$ ;  $\chi^2=49,001$ ) та ВЕБ VCA IgG - ВР на рівні 0,040(95% ДІ 0,015-0,110;  $p < 0,001$ ;  $\chi^2=51,822$ ) у даної категорії хворих. Також найнижчі значення ВР на рівні 0,033 та 0,050 вказують на найбільше підвищення ризиків системної реактивації ВЕБ ДНК (кров) (95% ДІ 0,002-0,563;  $p < 0,001$ ;  $\chi^2=13,241$ ) та активної реплікації ВЕБ ДНК (слина) –(95% ДІ 0,020-0,125;  $p < 0,001$ ;  $\chi^2=50,443$ ). ВР на рівні 0,025 перевищує показники активної реплікації ВПГ-3 ДНК (слина) до початку проведення терапії у 40 разів (95% ДІ 0,001–0,424;  $p < 0,001$ ;  $\chi^2=16,991$ ).

До групи високого ризику було віднесено віруси ВПГ-1 та ВПГ-6, що мають високу частоту реактивації латентної інфекції – ВПГ-1 IgG (ВР на рівні 0,141 (95% ДІ 0,065-0,307;  $p < 0,001$ ;  $\chi^2=26,339$ ); ВПГ-6 IgG (ВР на рівні 0,288 (95% ДІ 0,135-0,614;  $p < 0,001$ ;  $\chi^2=10,880$ ); та виражену реплікативну активність ВПГ-1 ДНК (слина) (ВР на рівні 0,089 (95% ДІ 0,020-0,405;  $p < 0,001$ ;  $\chi^2=13,906$ ).

ЦМВ і ВПГ-2 продемонстрували найнижчу частоту реактивації латентної інфекції (ЦМВ IgG-64,1%, ВР на рівні 0,360 (95%ДІ 0,176-0,736;  $p=0,005$ ;  $\chi^2=8,008$ ), ВПГ 2 – 42,2%, ВР на рівні 0,196 (95%ДІ 0,080-0,478;  $p < 0,001$ ;  $\chi^2=14,196$ )) серед усіх ГВ, що рективувались.

Показники ВПГ-2 IgM, ЦМВ IgM, ЦМВ ДНК (кров), ВПГ-3 IgM, ВПГ-6 ДНК (кров) не досягли статистичної значущості ( $p > 0,05$ ).

*Наукова новизна отриманих результатів.* На підставі проведеного комплексного вивчення клінічних, загально-лабораторних, інструментальних, імунологічних, імуноферментних та молекулярно-

генетичних досліджень отримано нові дані, що вказують на імунозалежні механізми реактивації герпесвірусних інфекцій у пацієнтів на рак грудної залози та необхідність корекції терапевтичної тактики для оптимізації ведення таких пацієнтів при проведенні неoad'ювантної хіміотерапії.

Встановлено, що у хворих на рак грудної залози при проведенні неoad'ювантної хіміотерапії спостерігається виражене пригнічення показників клітинної та гуморальної ланки імунітету пов'язане з зниженням кількості Т-цитотоксичних лімфоцитів, натуральних кілерів, зниження функціональної активності загального пулу Т-клітин, зниженням біоцидності фагоцитів та їх метаболічного резерву.

Вперше у хворих на рак грудної залози при проведенні неoad'ювантної хіміотерапії досліджена поширеність та отримані відносні ризики частоти реактивації ВПГ-1, ВПГ-2, ВПГ-3, ВЕБ, СМВ та ВГЛ 6 типу на тлі імунних порушень.

За результатами дослідження встановлено, що найбільш виражений ефект впливу НАХТ виявлено при реактивації ВЕБ-інфекції (ВЕБ NA IgG, ВР на рівні 0,035 (95% ДІ 0,011-0,109;  $p < 0,001$ ;  $\chi^2 = 49,001$ ) та ВЕБ VCA IgG - ВР на рівні 0,040 (95% ДІ 0,015-0,110;  $p < 0,001$ ;  $\chi^2 = 51,822$ ).

До групи високого ризику віднесено ВПГ-1 та ВПГ-6, що мають високу частоту реактивації (ВР на рівні 0,141 (95% ДІ 0,065-0,307;  $p < 0,001$ ;  $\chi^2 = 26,339$ ); ВПГ-6 IgG (ВР на рівні 0,288 (95% ДІ 0,135-0,614;  $p < 0,001$ ;  $\chi^2 = 10,880$ ); та виражену реплікативну активність ВПГ-1 ДНК (слина) (ВР на рівні 0,089 (95% ДІ 0,020-0,405;  $p < 0,001$ ;  $\chi^2 = 13,906$ ).

Вперше за результатами розрахунків ризиків розроблено схему моніторингу щодо реактивації герпесвірусних інфекцій, яка полягає у визначенні груп низького/ помірною/ високого ризику реактивації герпесвірусних інфекцій.

*Практичне значення отриманих результатів.* Результати дисертаційної роботи можуть бути впроваджені у практику сімейних лікарів, онкологів, хіміотерапевтів, клінічних імунологів, інфекціоністів,

дерматологів, отоларингологів і спрямовані на підвищення ефективності хіміотерапії у пацієнтів на рак грудної залози.

Практичне значення отриманих результатів полягає у можливості персоналізації супровідної терапії у хворих на РГЗ. Виявлення пацієнтів групи високого ризику реактивації герпесвірусів дозволяє своєчасно проводити профілактичні та лікувальні заходи, спрямовані на зниження частоти інфекційних ускладнень.

З метою профілактики реактивації герпесвірусних інфекцій, оптимізації терапії та надання персоналізованої допомоги запропоновано алгоритм ведення пацієнток на рак грудної залози при проведенні неоад'ювантної хіміотерапії з рекомендаціями щодо моніторингу імунологічних, серологічних та молекулярно-генетичних показників.

*Ключові слова: рак грудної залози, неоад'ювантна хіміотерапія, імунологічні показники, герпесвірусні інфекції, реактивація, клініка, ускладнення, моніторинг.*

## ABSTRACT

Otchenash N.M. – Clinical and immunological characteristics of herpesvirus infections in patients with breast cancer: optimization of diagnosis and treatment strategies.

Qualification scientific work submitted as a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the specialty 222 – Medicine (Field of knowledge – 22 Health Care). – V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, 2026.

The aim of the study was to optimize diagnostic approaches, predict disease course, and develop supportive therapeutic strategies aimed at preventing the reactivation of herpesvirus infections in patients with breast cancer.

The dissertation analyzed and evaluated the significance of changes in immunological parameters and the frequency of herpesvirus reactivation in patients with breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy.

The retrospective study included data from 132 women with stage IIA and IIIB HER2-negative breast cancer ( $T_{1-3}N_{0-3}M_0$ ) who received treatment between 2021 and 2024 at the Municipal Non-Profit Enterprise of the Kharkiv Regional Council «Regional Oncology Center». Patients were enrolled in the diagnostic and treatment program after confirmation of the breast cancer diagnosis. The study involved the analysis of primary medical records, computed tomography and magnetic resonance imaging findings, ultrasound examination results, pathohistological, immunohistochemical, serological, and molecular genetic investigations, as well as the results of clinical laboratory tests, biochemical blood analyses, and coagulation profiles.

Analysis of the clinical and pathological characteristics of the patients included in the study revealed invasive ductal carcinoma in 112 (84.5%) patients and invasive lobular carcinoma in 20 (15.5%) patients. Tumor localization predominated in the right breast in 78 (59.1%) patients, whereas the tumor was detected in the left breast in 54 (40.9%) patients.

It should be noted that the HR<sup>-</sup>/HER2<sup>-</sup> (triple-negative) subtype was identified in 23 (17.4%) patients. The majority of patients had a histological grade of G<sub>2</sub>, observed in 78 (59.1%) cases, a tumor size of T<sub>2</sub> in 86 (65.2%) patients, and lymph node involvement classified as N<sub>1</sub> in 57 (43.2%) patients.

The assessment of major biochemical and laboratory parameters in patients with breast cancer was performed throughout the course of neoadjuvant chemotherapy (NAC), during each treatment cycle. The study included the evaluation of hemoglobin levels, erythrocyte, leukocyte, platelet, neutrophil, and lymphocyte counts, total bilirubin, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), gamma-glutamyl transferase (GGT), total protein, serum creatinine, and coagulation parameters, including prothrombin time (PT), prothrombin index (PI), international normalized ratio (INR), thrombin time (TT), and activated partial thromboplastin time (aPTT).

It should be noted that during NAC, signs of anemia were observed in 88 patients (66.7%). Mild anemia (hemoglobin level reduced to 90 g/L) was detected in 78 patients (59.1%), whereas moderate anemia (hemoglobin level 70–89 g/L) was identified in 10 patients (7.6%). Dynamic monitoring of erythrocyte counts revealed a decrease in 57 patients (43.2%). Mild neutropenia, characterized by an absolute neutrophil count of  $1.5-1.0 \times 10^9/L$ , was observed in 77 patients (58.3%), while moderate neutropenia ( $0.99-0.5 \times 10^9/L$ ) was detected in 35 patients (26.5%). Thrombocytopenia was recorded in 10 patients (7.6%), thrombocytosis in 48 patients (36.4%), whereas platelet counts remained within the normal range in 74 patients (56.0%).

Signs of hepatotoxicity during NAC were associated with elevated levels of hepatic transaminases and total bilirubin. Increased ALT levels were observed in 44 patients (33.3%), while elevated AST levels were recorded in 35 patients (26.5%). Normal AST values were maintained in 97 patients (73.5%). Elevated gamma-glutamyl transferase (GGT) levels were detected in 47 patients (35.6%). Alkaline phosphatase (ALP) levels were increased in only 3 patients (2.3%) of the study group, whereas they remained within the normal range in 97.7% of cases.

Hyperbilirubinemia was observed in 28 patients (21.2%). Hypoalbuminemia was registered in 26 patients (19.7%), which may be attributed to impaired protein synthesis resulting from the hepatotoxic effects of chemotherapeutic agents. Elevated serum creatinine levels were recorded in 4 patients (3.0%), indicating possible nephrotoxic effects of the administered treatment.

The analysis of coagulation parameters revealed manifestations of a hypercoagulable state, characterized by a reduced prothrombin time (PT) in 28 patients (21.2%), an increased prothrombin index (PI) in 42 patients (31.8%), and a shortened activated partial thromboplastin time (aPTT) in 36 patients (27.3%).

Clinical manifestations of adverse effects included systemic, gastrointestinal, dermatological, and neurological symptoms, as well as arthralgia, myalgia, and toxic ocular complications. Among systemic manifestations, general weakness was the most common symptom and was observed in 98 patients (74.2%). Sleep disturbances were reported in 26 cases (19.7%), while fever occurred in 19 patients (14.4%).

Signs of gastrointestinal toxicity were among the most frequently observed adverse events. Nausea was reported in 112 patients (84.8%), loss of appetite in 102 (77.3%), and vomiting in 79 (59.8%). Mucositis was diagnosed in 66 patients (50.0%), while signs of stomatitis were detected in 58 patients (43.9%). Diarrhea and constipation occurred with approximately equal frequency, being observed in 44 (33.3%) and 45 (34.1%) cases, respectively.

Among manifestations of skin toxicity, alopecia was the most common and was observed in 128 patients (96.9%). Nail disorders were recorded in 58 cases (43.9%), hand-foot syndrome in 21 patients (15.9%), allergic reactions in 22 patients (16.6%), and peripheral edema in 3 patients (2.3%).

Neurotoxicity manifested primarily as peripheral neuropathy, which developed in 31 patients (23.5%).

Arthralgia and myalgia were observed less frequently in this patient population, occurring in 7 (5.3%) and 9 (6.8%) cases, respectively.

Excessive lacrimation as a toxic manifestation of neoadjuvant chemotherapy was reported in 11 patients (8.3%), while blurred vision was observed in 14 cases (10.6%).

The immune status was assessed in 46 patients with breast cancer aged 32–58 years. The mean age of the patients was  $44.8 \pm 12.4$  years. Systemic immune responses were evaluated based on the population and subpopulation composition of peripheral blood lymphocytes. The study was performed dynamically during treatment: before the first course of neoadjuvant chemotherapy (period I) and after completion of the sixth course (period II). Blood serum samples obtained from breast cancer patients were used for immunological analyses. Lymphocyte phenotyping was performed using flow cytometry (FACSCalibur, USA) and monoclonal antibodies (mAbs). FITC-labeled antibodies specific for CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>, and CD8<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup> cell populations were used for immunophenotyping.

Before the initiation of neoadjuvant chemotherapy, the relative proportions of CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD20<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup> cells, the CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup> ratio, CD25<sup>+</sup> cells, Th1 (IFN- $\gamma$ <sup>+</sup>) and Th2 (IL-4<sup>+</sup>) lymphocytes, the Th1/Th2 ratio, and circulating immune complexes (CICs) did not differ significantly from those of the control group ( $p > 0.05$ ). However, following completion of chemotherapy, pronounced alterations were observed in the majority of the investigated immunological parameters.

The relative proportion of CD3<sup>+</sup> lymphocytes after completion of neoadjuvant chemotherapy was significantly reduced and amounted to  $49.2 \pm 4.81\%$ , compared with  $66.48 \pm 3.8\%$  in the control group and  $69.67 \pm 4.51\%$  before treatment ( $p < 0.01$ ). Analysis of CD4<sup>+</sup> T-helper cells also demonstrated a significant decrease compared with both baseline and control values, reaching  $30.1 \pm 4.08\%$  versus  $42.4 \pm 1.39\%$  and  $41.58 \pm 3.07\%$ , respectively ( $p < 0.01$ ).

Similar changes were observed for CD8<sup>+</sup> lymphocytes. Following treatment, their relative proportion decreased to  $19.8 \pm 2.42\%$ , which was significantly lower

than both the control value of  $29.7 \pm 1.81\%$  and the pretreatment level of  $24.26 \pm 2.75\%$  ( $p < 0.001$ ).

The proportion of  $CD16^+$  cells was also significantly reduced after neoadjuvant chemotherapy, reaching  $12.79 \pm 0.6\%$  compared with both baseline and control values ( $p < 0.05$ ). Prior to treatment, the relative proportion of  $CD20^+$  cells in patients with breast cancer was  $14.82 \pm 1.1\%$ , with no significant difference compared with the control group ( $p > 0.05$ ). By the end of therapy, the proportion of  $CD20^+$  cells had decreased to  $9.17 \pm 1.8\%$ , which was 1.5-fold lower than the control values ( $p < 0.05$ ) and 1.6-fold lower than the pretreatment level ( $p < 0.01$ ).

The relative proportion of  $CD8^+CD28^+$  cells demonstrated a tendency toward reduction during neoadjuvant chemotherapy; however, these changes did not reach statistical significance compared with either the control group or baseline values.

In contrast, the relative proportion of  $CD8^+CD28^-$  cells during Period II differed significantly from both Period I and the control group, reaching  $8.4 \pm 0.5\%$  compared with  $5.5 \pm 0.4\%$  before treatment ( $p < 0.001$ ) and  $5.3 \pm 0.3\%$  in the control group ( $p < 0.001$ ). Analysis of the  $CD8^+CD28^+/CD8^+CD28^-$  ratio revealed no statistically significant differences between the study periods and the control group ( $p > 0.05$ ).

The relative proportion of  $CD25^+$  cells demonstrated a decreasing trend during neoadjuvant chemotherapy. Although no statistically significant differences were observed compared with the control group ( $p > 0.05$ ), a significant difference was found between the study periods, with values decreasing from  $17.42 \pm 1.2\%$  to  $12.38 \pm 1.79\%$  ( $p < 0.05$ ).

Dynamic assessment of the relative proportion of Th1 ( $IFN-\gamma^+$ ) cells revealed no statistically significant differences between the control group and either observation period ( $p > 0.05$ ). In contrast, the relative proportion of Th2 ( $IL-4^+$ ) cells in period II differed significantly from both period I and the control values, reaching  $6.5 \pm 2.38\%$  compared with  $11.9 \pm 1.12\%$  ( $p < 0.05$ ) and  $12.3 \pm 1.4\%$  ( $p < 0.05$ ), respectively. The Th1/Th2 ratio did not demonstrate any statistically

significant differences between the study periods or compared with the control group ( $p > 0.05$ ).

The level of circulating immune complexes (CICs), expressed in arbitrary units, showed a tendency toward an increase following completion of neoadjuvant chemotherapy compared with both the control group and baseline values, reaching  $16.73 \pm 2.19$  arbitrary units versus  $12.0 \pm 1.5$  and  $13.99 \pm 1.82$  arbitrary units, respectively; however, these differences did not reach statistical significance ( $p > 0.05$ ).

The greatest degree of deviation between period I and period II, according to Student's t-test, was observed for  $CD8^+CD28^-$  cells ( $t = 4.53$ ,  $p < 0.001$ ), followed by  $CD3^+$  cells ( $t = 3.10$ ,  $p < 0.01$ ),  $CD16^+$  cells ( $t = 2.98$ ,  $p < 0.01$ ), and  $CD20^+$  cells ( $t = 2.68$ ,  $p < 0.01$ ). Lower t-values were observed for other investigated parameters, including  $CD25^+$  cells ( $t = 2.34$ ,  $p < 0.05$ ),  $CD4^+$  cells ( $t = 2.25$ ,  $p < 0.05$ ), and Th2 cells ( $t = 2.05$ ,  $p < 0.05$ ).

Humoral immunity was assessed by evaluating the phagocytic activity of peripheral blood leukocytes, the concentration of secretory immunoglobulin A (sIgA), serum levels of the major immunoglobulin classes (IgA, IgM, and IgG), and complement components. The study demonstrated that humoral immune parameters, particularly the principal immunoglobulin classes and components of the complement system, undergo substantial alterations both as a consequence of the malignant process itself and under the influence of chemotherapy.

In the dissertation, monitoring of herpesvirus reactivation was performed to investigate the frequency and clinical significance of herpesvirus infection reactivation in this category of patients and to assess its impact on the course of the underlying disease and treatment outcomes. Herpesvirus reactivation was determined based on clinical manifestations (recurrent herpes labialis, genital herpes, herpes zoster, leukoplakia, stomatitis, and generalized herpesvirus infection) and laboratory findings, including serological markers (increased IgG titers or the appearance of IgM antibodies against HSV-1/2, VZV, CMV, EBV NA IgG, VCA IgG, EA IgG, and HHV-6), evidence of viral replicative activity

(detection of viral DNA by polymerase chain reaction (PCR)) in blood and other biological specimens when available, as well as records of antiviral therapy administration during neoadjuvant chemotherapy.

To evaluate the impact of neoadjuvant chemotherapy on herpesvirus reactivation, the risks of viral reactivation during treatment were assessed. The study demonstrated a high level of statistical significance for the reactivation risk of all investigated herpesviruses, which was confirmed by an increased frequency of IgG detection ( $p \leq 0.020$ ) and viral DNA detection in saliva ( $p < 0.001$ ).

The most pronounced effect of neoadjuvant chemotherapy was observed for the reactivation of Epstein–Barr virus (EBV) infection during immunosuppressive therapy. The relative risk (RR) for EBV NA IgG was 0.035 (95% CI: 0.011–0.109;  $p < 0.001$ ;  $\chi^2 = 49.001$ ), while the RR for EBV VCA IgG was 0.040 (95% CI: 0.015–0.110;  $p < 0.001$ ;  $\chi^2 = 51.822$ ). The lowest RR values, 0.033 and 0.050, indicated the greatest increase in the risk of systemic EBV reactivation detected by EBV DNA in blood (95% CI: 0.002–0.563;  $p < 0.001$ ;  $\chi^2 = 13.241$ ) and active EBV replication detected by EBV DNA in saliva (95% CI: 0.020–0.125;  $p < 0.001$ ;  $\chi^2 = 50.443$ ), respectively. An RR value of 0.025 indicated a 40-fold increase in the rate of active varicella-zoster virus (HSV-3/VZV) DNA replication in saliva compared with pretreatment levels (95% CI: 0.001–0.424;  $p < 0.001$ ;  $\chi^2 = 16.991$ ).

Herpes simplex virus type 1 (HSV-1) and human herpesvirus type 6 (HHV-6) were classified as high-risk viruses due to their high frequency of latent infection reactivation. HSV-1 IgG demonstrated an RR of 0.141 (95% CI: 0.065–0.307;  $p < 0.001$ ;  $\chi^2 = 26.339$ ), while HHV-6 IgG showed an RR of 0.288 (95% CI: 0.135–0.614;  $p < 0.001$ ;  $\chi^2 = 10.880$ ). In addition, HSV-1 DNA detected in saliva exhibited pronounced replicative activity, with an RR of 0.089 (95% CI: 0.020–0.405;  $p < 0.001$ ;  $\chi^2 = 13.906$ ).

Cytomegalovirus (CMV) and HSV-2 demonstrated the lowest frequency of latent infection reactivation among all reactivated herpesviruses. CMV IgG positivity was detected in 64.1% of cases (RR = 0.360; 95% CI: 0.176–0.736;

$p=0.005$ ;  $\chi^2 = 8.008$ ), whereas HSV-2 reactivation was observed in 42.2% of patients (RR = 0.196; 95% CI: 0.080–0.478;  $p<0.001$ ;  $\chi^2 = 14.196$ ).

The parameters HSV-2 IgM, CMV IgM, CMV DNA in blood, VZV (HSV-3) IgM, and HHV-6 DNA in blood did not reach statistical significance ( $p>0.05$ ).

*Scientific novelty* of the obtained results. Based on a comprehensive assessment of clinical, laboratory, instrumental, immunological, immunoenzymatic, and molecular genetic investigations, new data were obtained demonstrating the immune-dependent mechanisms underlying herpesvirus reactivation in patients with breast cancer. These findings highlight the need for modification of therapeutic strategies in order to optimize the management of such patients undergoing neoadjuvant chemotherapy.

It was established that patients with breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy develop marked suppression of both cellular and humoral immune responses. These alterations are associated with a reduction in the number of cytotoxic T lymphocytes and natural killer cells, decreased functional activity of the overall T-cell pool, and impaired biocidal activity and metabolic reserve of phagocytes.

For the first time, the prevalence and relative risks of reactivation of herpes simplex virus type 1 (HSV-1), herpes simplex virus type 2 (HSV-2), varicella-zoster virus (VZV/HSV-3), Epstein–Barr virus (EBV), cytomegalovirus (CMV), and human herpesvirus type 6 (HHV-6) were investigated in patients with breast cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy in the presence of chemotherapy-induced immune disturbances.

The study demonstrated that the most pronounced effect of neoadjuvant chemotherapy was observed in relation to EBV reactivation. The relative risk for EBV NA IgG was 0.035 (95% CI: 0.011–0.109;  $p<0.001$ ;  $\chi^2 = 49.001$ ), while the relative risk for EBV VCA IgG was 0.040 (95% CI: 0.015–0.110;  $p<0.001$ ;  $\chi^2 = 51.822$ ).

HSV-1 and HHV-6 were classified as high-risk viruses due to their high frequency of reactivation. HSV-1 IgG demonstrated a relative risk of 0.141 (95%

CI: 0.065–0.307;  $p < 0.001$ ;  $\chi^2 = 26.339$ ), whereas HHV-6 IgG demonstrated a relative risk of 0.288 (95% CI: 0.135–0.614;  $p < 0.001$ ;  $\chi^2 = 10.880$ ). In addition, HSV-1 DNA detected in saliva showed pronounced replicative activity, with a relative risk of 0.089 (95% CI: 0.020–0.405;  $p < 0.001$ ;  $\chi^2 = 13.906$ ).

For the first time, based on the calculated reactivation risks, a monitoring algorithm for herpesvirus reactivation was developed. The proposed approach is based on stratification of patients into low-, moderate-, and high-risk groups for herpesvirus reactivation, enabling personalized monitoring and preventive management strategies.

*Practical significance of the obtained results.* The findings of the dissertation can be implemented in the clinical practice of family physicians, oncologists, chemotherapists, clinical immunologists, infectious disease specialists, dermatologists, and otorhinolaryngologists, and are aimed at improving the effectiveness of chemotherapy in patients with breast cancer.

The practical significance of the study lies in the possibility of personalizing supportive therapy for patients with breast cancer. Identification of patients at high risk of herpesvirus reactivation enables the timely implementation of preventive and therapeutic interventions aimed at reducing the incidence of infectious complications.

To prevent herpesvirus reactivation, optimize treatment, and provide personalized patient care, an algorithm for the management of breast cancer patients undergoing neoadjuvant chemotherapy has been proposed. The algorithm includes recommendations for monitoring immunological, serological, and molecular genetic parameters.

*Keywords: breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, immunological parameters, herpesviral infection, reactivation, clinical manifestations, complications, monitoring.*

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

### Наукові праці, в яких опубліковано основні результати дисертації:

1. **Отченаш Н.М.,** Лядова Т.І., Гладких Ф.В., Кірчев В.В. Характеристика показників клітинної та гуморальної ланок у хворих на рак грудної залози в динаміці неoad'ювантної хіміотерапії. *Одеський медичний журнал*. 2024. №5 (190), с.57-61; <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-5-9> (Scopus); (Здобувачка підготувала вступ, мету, завдання та інтерпретацію фактичних даних; Лядова Т.І. надавала консультативну допомогу у формулюванні мети та висновків; Гладких Ф.В. приймав участь у обробці отриманих результатів та формулюванні висновків; Кірчев В.В. приймав участь у обробці отриманих результатів );
2. **Отченаш Н.,** Потьомкін М. Дослідження стану клітинного та гуморального імунітету у хворих на рак грудної залози при проведенні неoad'ювантної хіміотерапії. *Каразінський імунологічний журнал*, 2024. 7(2(14)), 122-132. <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2024-14-02> (Scopus) (Аспірант здійснювала аналіз та обробку даних, підготувала матеріал до публікації; Потьомкін М. надавав консультативну допомогу у обрахунку результатів дослідження).
3. Отченаш Н. Вивчення динаміки показників імунного статусу у хворих на рак грудної залози на фоні неoad'ювантної хіміотерапії. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2024. 32 (2(49)), р. 230-237. <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-49-11> (Scopus);
4. **Отченаш Н.,** Малярова Л. Дослідження частоти реактивації герпесвірусних інфекцій при проведенні неoad'ювантної хіміотерапії у хворих на рак грудної залози. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*, 2025. 33(5(56)), 735-747. <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-56-05> (Scopus); (Здобувач

здійснила аналіз джерел та результатів дослідження, підготувала матеріал до публікації; Малярова Л. надавала консультативну допомогу щодо статистичної обробки даних).

**Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:**

1. Livshun, S., Kozakov, D., Kruhlykova, A. *et al.* Different association of *gBRCA1* and *gBRCA2* variants with HER2-low status in invasive breast cancer: findings from a Ukrainian study. *Sci Rep* **16**, 619 (2026). <https://doi.org/10.1038/s41598-025-30208-w> (Springer Nature); (Здобувачка проводила набір та обробку даних, надавала консультативну допомогу)
2. Отченаш, Н., Лядова, Т., Гладких, Ф., & Кушнір, В. (2025). Модулятори тіол-дисульфідної системи у регуляції протипухлинного імунітету: фармакологічні механізми та перспективи застосування глутаксиму при раку грудної залози. *Каразінський імунологічний журнал*, 8(3(17)), 401-428. <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2025-17-06> (Scopus); (Здобувачка надавала консультативну допомогу)

**Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

1. Отченаш Н.М., Лядова Т.І. Дослідження фагоцитарної ланки імунітету у хворих на рак молочної залози при неoad'ювантній хіміотерапії. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Мечниковські читання – 2023» до 100-річчя кафедри інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету [Інтернет]; 2023, 3 листопада; Харків; Україна. С. 50-61. Доступно на: [Матеріали МЧ 2023 final.pdf](#)
2. Отченаш Н.М. Особливості імунного статусу у хворих на рак молочної залози на фоні неoad'ювантної хіміотерапії ТОВ «Видавництво «Юстон»», V Національний форум імунологів, алергологів, мікробіологів за участю міжнародних спеціалістів 24-25 травня 2023 р.,

Харків, Україна. С. 92-93. Доступно на:

<https://www.imiamn.org.ua/pages/konf/tezy24-25.2023.pdf>

3. XX Міжнародна науково-практична конференція студентів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини», 25-26 травня 2023 року в онлайн-форматі (доповідь).
4. Національна науково-практична конференція «Новий стан в персоналізованій терапії РГЗ: шанс на виліковування». Клінічна онкологія. 23.06.2023. Т.13. №3 (51). DOI: [10.32471/clinicaloncology.2663-466X.51-3.31048](https://doi.org/10.32471/clinicaloncology.2663-466X.51-3.31048)
5. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Клінічна імунологія та алергологія: нові вимоги та досягнення в умовах війни» (4–6 березня 2026 р., онлайн), м. Харків (усна доповідь); <https://docs.google.com/document/d/1x2j8ep6QTwuLhQxNjGQ-55JtdDN5kQDB/edit>;
6. Отченаш Н.М., Лядова Т.І. Схема моніторингу реактивації герпесвірусних інфекцій при проведенні неоад'ювантної хіміотерапії у хворих на рак грудної залози Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Клінічна імунологія та алергологія: нові вимоги та досягнення в умовах війни» (4–6 березня 2026 р., онлайн), м. Харків. С. 50-52.

## ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
ЗМІСТ.....	23
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	25
ВСТУП.....	27
Розділ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ. Сучасні епідеміологічні аспекти раку грудної залози .....	36
1.1. Канцерогенез молочної залози та фактори ризику.....	38
1.2. Механізми імунної інтерференції у хворих на рак грудної залози.....	41
1.3. Сучасні підходи до хіміотерапії раку грудної залози.....	43
2. Реактивація герпесвірусних інфекцій при неоад'ювантній хіміотерапії у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями: сучасний стан проблеми.....	45
2.1. Інфекційні ризики імуносупресивної терапії: паралелі між незлоякісними та злоякісними захворюваннями.....	47
2.2. Латентність герпесвірусів як стратегія довічної персистенції в організмі людини .....	49
2.3. Хронічна герпесвірусна інфекція та системне запалення: критичні аспекти для сучасної онкології.....	57
Розділ 2. ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	68
2.1. Організація досліджень.....	68
2.2. Методи досліджень.....	70
2.2.1 Лабораторні методи дослідження.....	71
2.2.2 Імунологічні, серологічні та молекулярно-генетичні методи дослідження.....	72
2.2.3 Статистичні методи.....	77

Розділ 3.	КЛІНІКО-ПАТОЛОГІЧНА	ХАРАКТЕРИСТИКА	
	ПАЦІЄНТОК НА РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ.....		79
3.1.	Характеристика пацієнток, що увійшли в дослідження.....		79
3.2.	Характеристика лабораторних показників та клінічних проявів у хворих на РГЗ при проведенні НАХТ.....		81
Розділ 4.	ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗНИКІВ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ		
	У ХВОРИХ НА РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ ПРИ ПРОВЕДЕННІ		
	НЕОАД'ЮВАНТНОЇ ХІМІОТЕРАПІ.....		87
4.1.	Динаміка імунологічних показників у хворих на РГЗ .....		88
4.2.	Загальна характеристика змін гуморального імунітету у хворих на РГЗ при проведенні неoad'ювантної хіміотерапії.....		98
Розділ 5.	ДОСЛІДЖЕННЯ	ЧАСТОТИ	РЕАКТИВАЦІЇ
	ГЕРПЕСВІРУСНИХ	ІНФЕКЦІЙ	ПРИ ПРОВЕДЕННІ
	НЕОАД'ЮВАНТНОЇ	ХІМІОТЕРАПІЇ	У ХВОРИХ НА РАК
	ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ.....		103
Розділ 6.	АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ .....		120
	ВИСНОВКИ.....		128
	ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....		130
	СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....		131
	ДОДАТКИ.....		161

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АлАт	аланінамінотрансфераза
АсАт	аспартатамінотрансфераза
ВЕБ	вірус Епштейна-Барр
ВГЛ-6	вірус герпесу людини 6-го типу
ВПГ-1/2	вірус простого герпесу 1-го та 2-го типів
ВР	вірогідні ризики
ГВ	герпесвіруси
ГВІ	герпесвірусні інфекції
ДНК	дезоксирибонуклеїнова кислота
ІФА	імуноферментний аналіз
НАХТ	неоад'ювантна хіміотерапія
ПЛР	полімеразна ланцюгова реакція
ПХТ	поліхіміотерапія
РГЗ	рак грудної залози
BRCA1	breast cancer genes
CD	клітина, що містить на молекулу CD (Cluster Disignation)
CMV	cytomegalovirus
CSF	colony stimulating factor
EBNA- IgG	Epstein-Barr nuclear antigens– immunoglobulin G
EBV	Epstein-Barr virus
HBV	hepatitis B virus
HCV	hepatitis C virus
HER2	human epidermal growth factor receptor 2
HIV	human immunodeficiency virus
HSV	herpes simplex virus
Ig	Імуноглобулін
IL	Interleukin

Lgals2	galectin-2
TGF- $\beta$	transforming growth factor
VZV	varicella zoster virus
VCA-IgM, G	viral capsid antigens – immunoglobulin M, G

## ВСТУП

### Обґрунтування вибору теми дисертації

Однією із актуальних проблем сучасної онкології є рак грудної залози (РГЗ), який займає лідируюче місце в структурі онкологічної патології у всьому світі [1–4]. Не дивлячись на профілактичні заходи та успіхи, що досягнуті у терапії РГЗ рівень захворюваності продовжує невпинно зростати [2–5]. У 2023 році в світі РГЗ було діагностовано майже у 2,3 мільйона жінок, при цьому було зареєстровано 666 103 летальних випадків [4]. За даними Національного реєстру раку серед нозологічних структур онкологічних захворювань у жінок у 2024 році в Україні РГЗ займав лідируючу позицію, що складало 23,8%, кількість зареєстрованих випадків серед населення – 12204 (серед них жінок – 12113), а кількість зареєстрованих летальних випадків – 3731 (серед них жінок – 3699) без урахування даних Донецької, Запорізької, Луганської та Херсонської областей, а також АР Крим [4]. Число втрачених років здорового життя (DALYs) жінок із цим діагнозом у світі перевищує аналогічний показник щодо будь-якого іншого виду раку у жінок. РГЗ зустрічається у всіх країнах світу у жінок будь-якого віку після досягнення статевої зрілості, однак у старшому віці рівень захворюваності зростає [2, 6, 7, 8, 9].

Онкологи це пов'язують із складністю патогенезу та різноманітністю клінічних проявів, що може створювати значні перешкоди для ефективного лікування та профілактики [10; 11]. Сучасне лікування РГЗ на сьогодні лишається етапним, багатокомпонентним процесом, передбачає індивідуальний підхід [12–20]. Поява прецизійної медицини стала підґрунтям для нової ери в лікуванні РГЗ з акцентом на індивідуалізацію терапії, що спрямована на специфічні молекулярні характеристики пухлини [20].

З прогресуванням, метастазуванням та формуванням резистентності до терапії при РГЗ асоційовані складні та багаторівневі механізми ухилення від імунної відповіді [21–23]. РГЗ є динамічною еволюційною біологічною

системою, у межах якої в процесі природного прогресування та під впливом терапії відбувається клональна еволюція і селекція. Це супроводжується накопиченням соматичних мутацій, перебудовами геному, зростанням геномної нестабільності, підвищенням молекулярної складності пухлини та формуванням вираженої внутрішньопухлинної гетерогенності.

У результаті на тлі терапії відбувається відбір резистентних субклонів, що зумовлює зміну біологічних властивостей пухлини, модифікацію сигнальних шляхів, фенотипову пластичність клітин та формування лікарської резистентності [22–26].

При місцево-поширеному РГЗ стандартом лікування є проведення неoad'ювантної терапії, метою якої є зменшення розмірів первинної пухлини, підвищення резектабельності та оцінка чутливості пухлини до системного впливу [19]. Водночас застосування поліхіміотерапії (ПХТ) супроводжується ризиком розвитку широкого спектра побічних ефектів, вираженість і частота яких залежать від фармакологічних характеристик препаратів, кумулятивної дози, тривалості лікування, супутньої патології та індивідуальних особливостей імунного статусу пацієнтки [27, 28].

Найпоширенішими токсичними проявами ПХТ є постхіміотерапевтична алопеція, тяжкий виразковий стоматит, токсичний міокардит, анорексія або коливання маси тіла, нудота і блювання, діарейний синдром, когнітивні порушення («chemo-brain»), периферичні полінейропатії, а також пригнічення кістковомозкового кровотворення з розвитком нейтропенії, анемії та тромбоцитопенії [28–33].

Латентні інфекції є важливою проблемою сучасної онкології, оскільки у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями, які отримують хіміо-, таргетну чи імуносупресивну терапію, значно підвищується ризик їх реактивації. У стані латентності віруси персистують в організмі без клінічних проявів, однак за умов імуносупресії переходять у фазу активної реплікації, що може призводити до тяжких, інколи життєво небезпечних ускладнень [34]. Найбільшу загрозу для онкологічних хворих становлять представники

родини Herpesviridae, а саме, вірус простого герпесу (HSV), вірус вітряної віспи (VZV), цитомегаловірус (CMV), вірус Епштейна-Барр (EBV) та інші інфекційні агенти. Їх реактивація асоціюється з генералізованими інфекційними процесами, ураженням печінки, легень, центральної нервової системи та зростанням летальності [34–37].

Таким чином, проблема латентних інфекцій у пацієнтів з онкологічними захворюваннями має значну клінічну та прогностичну значущість та обґрунтовує необхідність обов'язкового скринінгу, моніторингу та розробки профілактичних стратегій у межах сучасної протипухлинної терапії [34, 36].

Клінічні спостереження у пацієнтів із онкологічними захворюваннями підтверджують тезу, що будь-яка імуносупресія є фактором ризику інфекцій та реактивації латентних вірусів. Для онкологічних хворих ці ризики значно посилюються і потребують системного підходу до профілактики – від передтерапевтичного скринінгу та вакцинації до використання антибактеріальної, противірусної й протигрибкової профілактики. Резюмуючи вищезазначене, дослідження щодо вивчення імунних розладів та профілактики ускладнень НАХТ у хворих на РГЗ визначаються необхідністю пошуку схем терапії, які є простими і ефективними та мають бути спрямовані на реабілітацію імунної системи та профілактику рецидивів.

### **Мета і завдання дослідження**

*Метою дослідження* є оптимізація діагностики, прогнозування та розробка терапії супроводу з метою попередження розвитку тяжких побічних ефектів у хворих на РГЗ при неoad'ювантної хіміотерапії на підставі імунологічних, серологічних та молекулярно-генетичних даних.

### ***Завдання дослідження:***

1. Дослідити та оцінити дані анамнестичних, клінічних, лабораторних показників та ускладнень у хворих на РГЗ при проведенні НАХТ.

2. Визначити особливості динаміки показників клітинної та гуморальної ланки імунітету та їх прогностичну значущість у хворих на РГЗ при проведенні НАХТ.
3. Дослідити частоту реактивації герпесвірусних інфекцій у хворих на РГЗ при проведенні НАХТ на підставі серологічних, молекулярно-генетичних та імунологічних показників.
4. Визначити відносні ризики та порівняння частоти реактивації герпесвірусних інфекцій до та після проведення НАХТ.
5. Теоретично обґрунтувати та запропонувати схему динамічного моніторингу щодо реактивації герпесвірусних інфекцій у хворих на РГЗ.

**Об'єкт дослідження:** показники імунного статусу, серологічні та молекулярно-генетичні маркери реактивації герпесвірусних інфекцій у хворих на рак грудної залози при проведенні неoad'ювантної хіміотерапії.

**Предмет дослідження:** вивчення комплексу імунологічних, серологічних, вірусологічних та клініко-біохімічних параметрів у хворих на рак грудної залози.

**Методи дослідження:** загальноклінічні, функціональні, імунологічні (визначення показників імунограми), інструментальні (рентгенологічне, ультразвукове дослідження), імуногістохімічні, імуноферментні (визначення рівня показників титрів IgM, IgG до основних герпесвірусних захворювань, дослідження хворих на інфекційний мононуклеоз), молекулярно-генетичні (ПЛР у сироватці крові, слині), статистичні.

### **Наукова новизна отриманих результатів**

На підставі проведеного комплексного вивчення клінічних, загальнолабораторних, інструментальних, імунологічних, імуноферментних та

молекулярно-генетичних досліджень отримано нові дані, що вказують на імунозалежні механізми реактивації герпесвірусних інфекцій у пацієнтів на рак грудної залози та необхідність корекції терапевтичної тактики для оптимізації ведення таких пацієнтів при проведенні неoad'ювантної хіміотерапії.

Встановлено, що у хворих на рак грудної залози при проведенні неoad'ювантної хіміотерапії спостерігається виражене пригнічення показників клітинної та гуморальної ланки імунітету пов'язане з зниженням кількості Т-цитотоксичних лімфоцитів, натуральних кілерів, зниження функціональної активності загального пулу Т-клітин, зниженням біоцидності фагоцитів та їх метаболічного резерву.

Вперше у хворих на рак грудної залози при проведенні неoad'ювантної хіміотерапії досліджена поширеність та отримані відносні ризики частоти реактивації ВПГ-1, ВПГ-2, ВПГ-3, ВЕБ, ЦМВ та ВГЛ-6 типу на тлі імунних порушень.

За результатами дослідження встановлено, що найбільш виражений ефект впливу НАХТ виявлено при реактивації ВЕБ-інфекції (ВЕБ NA IgG, ВР на рівні 0,035 (95% ДІ 0,011-0,109;  $p < 0,001$ ;  $\chi^2 = 49,001$ ) та ВЕБ VCA IgG - ВР на рівні 0,040 (95% ДІ 0,015-0,110;  $p < 0,001$ ;  $\chi^2 = 51,822$ ).

До групи високого ризику віднесено ВПГ-1 та ВПГ-6, що мають високу частоту реактивації (ВР на рівні 0,141 (95% ДІ 0,065-0,307;  $p < 0,001$ ;  $\chi^2 = 26,339$ ); ВПГ-6 IgG (ВР на рівні 0,288 (95% ДІ 0,135-0,614;  $p < 0,001$ ;  $\chi^2 = 10,880$ ); та виражену реплікативну активність ВПГ-1 ДНК (слина) (ВР на рівні 0,089 (95% ДІ 0,020-0,405;  $p < 0,001$ ;  $\chi^2 = 13,906$ ).

Вперше за результатами розрахунків ризиків розроблено схему моніторингу щодо реактивації герпесвірусних інфекцій, яка полягає у визначенні груп низького/ помірною/ високого ризику реактивації герпесвірусних інфекцій.

## **Особистий внесок здобувача**

Дисертаційна робота є самостійною науковою працею здобувача. Представлені результати відображають особистий внесок автора у вивчення клінічних проявів та імунологічних закономірностей у хворих на рак грудної залози при проведенні неoad'ювантної хіміотерапії, що дозволило оптимізувати підходи до діагностики та розробити схему поглибленого обстеження пацієнтів. Авторкою самостійно проведено патентно-інформаційний пошук та аналіз джерел літератури за темою дисертації, розроблено дизайн дослідження, визначено й здійснено комплексну діагностично-лікувальну програму, проведено статистичну обробку отриманих даних, написано усі розділи дисертаційної роботи. Мета та завдання дослідження запропоновані дисертантом та скореговані науковим керівником доктором медичних наук, професором Т.І. Лядовою. Спільно з науковим керівником систематизовано та проаналізовано результати дослідження, сформульовано основні положення, висновки та практичні рекомендації.

Персональний внесок дисертанта у всіх опублікованих із співавторами роботах наводиться за текстом дисертації та в анотації у списку наукових праць.

## **Апробація матеріалів дисертації**

1. Отченаш Н.М., Лядова Т.І. Дослідження фагоцитарної ланки імунітету у хворих на рак молочної залози при неoad'ювантній хіміотерапії. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Мечниковські читання – 2023» до 100-річчя кафедри інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету [Інтернет]; 2023, 3 листопада; Харків; Україна. С. 50-61. Доступно на: [Матеріали МЧ 2023 final.pdf](#)

2. Отченаш Н.М. Особливості імунного статусу у хворих на рак молочної залози на фоні неoad'ювантної хіміотерапії ТОВ «Видавництво «Юстон»», V Національний форум імунологів, алергологів, мікробіологів за участю міжнародних спеціалістів 24-25 травня 2023 р., Харків, Україна. С. 92-93. Доступно на: <https://www.imiamn.org.ua/pages/konf/tezy24-25.2023.pdf>

3. Національна науково-практична конференція «Новий стан в персоналізованій терапії РГЗ: шанс на виліковування». Клінічна онкологія. 23.06.2023. Т.13. №3 (51). С. 1-4. DOI: [10.32471/clinicaloncology.2663-466X.51-3.31048](https://doi.org/10.32471/clinicaloncology.2663-466X.51-3.31048)

4. XX Міжнародна науково-практична конференція студентів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини», 25-26 травня 2023 року в онлайн-форматі (доповідь).

5. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Клінічна імунологія та алергологія: нові вимоги та досягнення в умовах війни» (4–6 березня 2026 р., онлайн), м. Харків (усна доповідь); <https://docs.google.com/document/d/1x2j8ep6QTwuLhQxNjGQ-55JtdDN5kQDB/edit>;

6. Отченаш Н.М., Лядова Т.І. Схема моніторингу реактивації герпесвірусних інфекцій при проведенні неoad'ювантної хіміотерапії у хворих на рак грудної залози Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Клінічна імунологія та алергологія: нові вимоги та досягнення в умовах війни» (4–6 березня 2026 р., онлайн), м. Харків. С. 50-52.

### **Структура та обсяг дисертації**

Дисертаційна робота складається зі вступу, 6 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел та додатків. Обсяг загального тексту дисертації складає 170 друкованих аркуша. Робота ілюстрована 11 таблицями та 20 рисунками. Список використаних джерел містить 207 найменувань.

## **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Дисертаційна робота виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна «Роль імунних, аутоімунних та метаболічних розладів у патогенезі інфекційного процесу, що викликаний бактеріями, вірусами, вірусно-бактеріальними асоціаціями при гострому, затяжному та хронічному перебігу хвороби та оптимізація засобів терапії», № держреєстрації 0117U004874 та «Вивчення ролі імунних, аутоімунних та метаболічних розладів у патогенезі та наслідках інфекційного процесу, що викликаний бактеріями, вірусами, вірусно-бактеріальними асоціаціями при гострому, затяжному та хронічному перебігу хвороби та удосконалення тактики лікування» № держреєстрації 0123U105022.

Дисертанткою проведено дослідження та вивчення ролі імунологічних чинників, серологічних та молекулярно-генетичних маркерів щодо реактивації герпесвірусних інфекцій у хворих на рак грудної залози при проведенні неoad'ювантної хіміотерапії.

## **Практичне значення отриманих результатів**

Результати дисертаційної роботи можуть бути впроваджені у практику сімейних лікарів, онкологів, хіміотерапевтів, клінічних імунологів, інфекціоністів, дерматологів, отоларингологів і спрямовані на підвищення ефективності хіміотерапії у пацієнтів на рак грудної залози.

Практичне значення отриманих результатів полягає у можливості персоналізації супровідної терапії у хворих на РГЗ. Виявлення пацієнтів групи високого ризику реактивації герпесвірусів дозволяє своєчасно проводити профілактичні та лікувальні заходи, спрямовані на зниження частоти інфекційних ускладнень.

З метою профілактики реактивації герпесвірусних інфекцій, оптимізації терапії та надання персоналізованої допомоги запропоновано алгоритм ведення пацієнток на рак грудної залози при проведенні неoad'ювантної хіміотерапії з рекомендаціями щодо моніторингу імунологічних, серологічних та молекулярно-генетичних показників.

## ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

### 1. Сучасні епідеміологічні аспекти раку грудної залози

В структурі сучасних онкологічних захворювань однією із актуальних проблем є рак грудної залози (РГЗ), який посідає друге місце серед онкологічної патології і є глобальною проблемою охорони здоров'я у всьому світі [1, 2, 3, 4, 5, 6].

У 2023 році в світі РГЗ було діагностовано майже у 2,3 мільйона жінок, при цьому було зареєстровано 666 103 летальних випадків [6, 7]. За даними Національного реєстру раку у 2024 році в Україні РГЗ серед нозологічних структур онкологічних захворювань у жінок займав лідируючу позицію, що складало 23,8%, кількість зареєстрованих випадків серед населення – 12204 (серед них жінок – 12113), а кількість зареєстрованих летальних випадків – 3731 (серед них жінок – 3699) без урахування даних Донецької, Запорізької, Луганської та Херсонської областей, а також АР Крим [4]. Аналіз даних Всесвітньої організації охорони здоров'я довів, що РГЗ є найпоширенішим онкологічним захворюванням у світі. Число втрачених років здорового життя (DALYs) жінок із цим діагнозом у світі перевищує аналогічний показник щодо будь-якого іншого виду раку у жінок. РГЗ зустрічається у всіх країнах світу у жінок будь-якого віку після досягнення статевої зрілості, однак у старшому віці рівень захворюваності зростає [1, 2, 3, 8, 9, 10, 11].

Не дивлячись на профілактичні заходи та успіхи у лікуванні, що досягнуті протягом останніх років рівень захворюваності на РГЗ продовжує впевнено зростати [3]. Онкологи це пов'язують із складністю патогенезу та різноманітністю клінічних проявів, що може створювати значні перешкоди для ефективного лікування та профілактики [11, 12].

Цей тип захворювання демонструє складну етіологію, що вимагає глибокого розуміння його молекулярних основ та факторів ризику, оскільки

вони можуть впливати на онкогенез РГЗ, враховуючи складну взаємодію генетичних, екологічних факторів та способу життя пацієток [13, 14]. Розуміння цих факторів може допомогти в профілактиці РГЗ та його ранній діагностиці. Крім того, на прогресування пухлини впливають фактори, що діють через різні механізми (такі як пухлинна стовбуровість, внутрішньопухлинна мікробіота та циркадні ритми) і комплексне дослідження цих механізмів є важливим для визначення потенційних клінічних терапевтичних мішеней [18].

Більшість випадків РГЗ це аденокарциноми, причому 85% аденокарциноми виникають з протоків молочної залози, а 15% – з лобулярного епітелію. Патологія протоків варіюється від протокової карциноми *in situ* до інвазивних карцином, які поширилися за межі базальної мембрани в сусідню паренхіму молочної залози. Інші форми РГЗ включають хворобу Педжета, запальні види РГЗ та папілярні карциноми.

Саркоми, такі як злоякісні філоїди та ангіосаркоми, зустрічаються рідко. Туморогенез виникає в результаті порушення регуляції шляхів, що контролюють проліферацію та апоптоз клітин. Наявність або відсутність рецепторів естрогену, рецепторів прогестерону та рецепторів епідермального фактору росту 2 людини на клітинах раку молочної залози є важливою для визначення варіантів лікування [15, 16].

Традиційні методи лікування РГЗ включають хірургічне втручання, хіміотерапію, променеву терапію, ендокринну терапію, таргетну терапію та інші методи [17, 19, 20]. В останні роки поява прецизійної медицини заклала основу для нової ери в лікуванні РГЗ з акцентом на індивідуалізацію терапії, що спрямована на специфічні молекулярні характеристики пухлини [20]. Крім того, довгострокове лікування пацієнтів з РГЗ, має вирішальне значення, оскільки воно впливає на якість та тривалість життя пацієнтів [38, 39]. Аналіз та динамічний моніторинг щодо останніх досягнень у дослідженнях має вирішальне значення для поглиблення розуміння РГЗ та покращення результатів лікування пацієнтів (рис. 1.) [12].

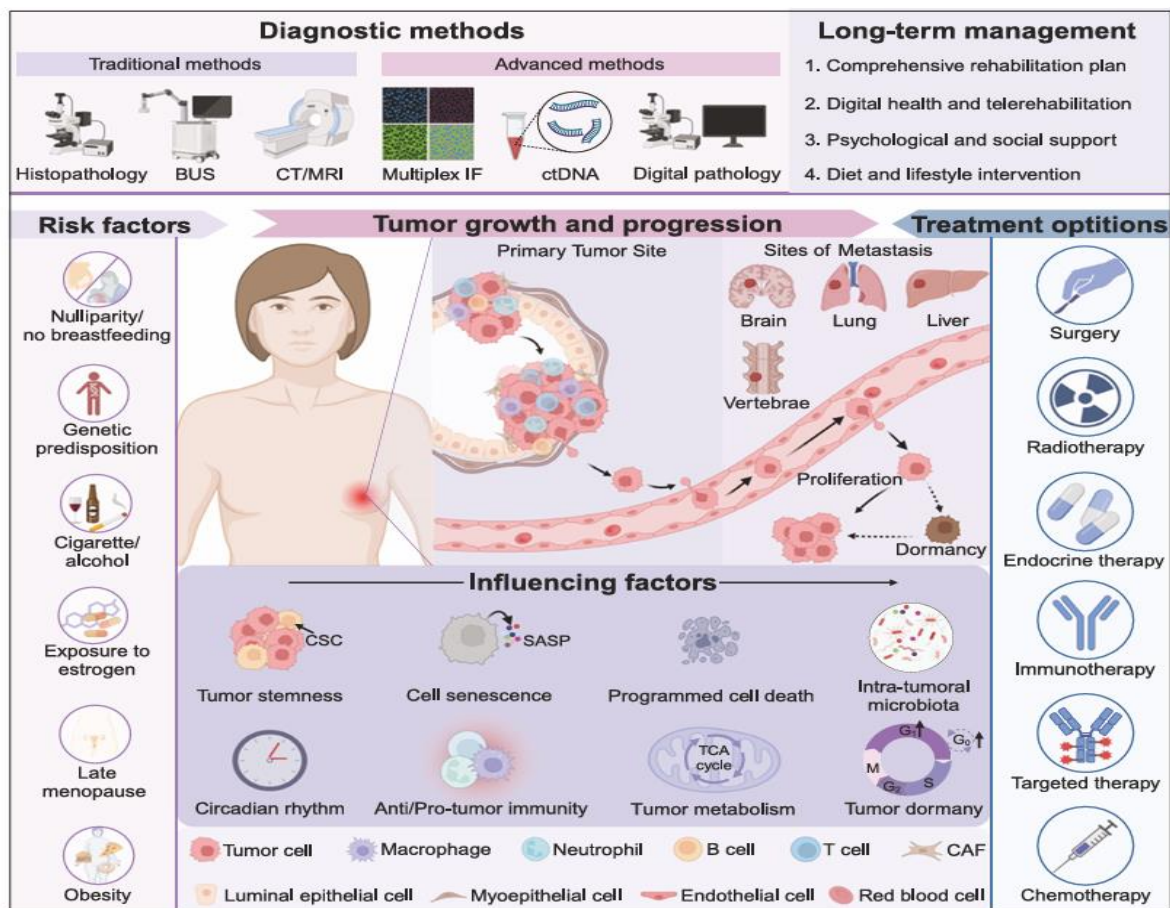


Рис. 1. Комплексний огляд патогенезу та лікування РГЗ. Прогресування РГЗ визначається численними факторами, що охоплюють як характеристики пухлинних клітин, так і елементи мікрооточення пухлини, клітинних чи неклітинних. Рисунок створено за допомогою Biorender.com. [за даними Xiong X, Zheng LW, Ding Y.].

Рак грудної залози – це гетерогенне захворювання з різними підтипами, що характеризуються унікальними епідеміологічними закономірностями. Складна взаємодія генетичних, екологічних факторів та факторів способу життя впливає на його глобальне поширення [15, 16, 40].

### 1.1. Канцерогенез молочної залози та фактори ризику

Канцерогенез молочної залози – це складний багатоступеневий процес, зумовлений поєднанням генетичних мутацій, епігенетичних змін і впливу екологічних та гормональних чинників, який призводить до поступової

трансформації нормального епітелію молочної залози. У межах цієї моделі пухлинна прогресія відбувається послідовно: від нормального епітелію через стадії проліферативної гіперплазії, атипової гіперплазії, далі – карциноми *in situ* (протокової або часточкової), з можливим переходом у інвазивну карциному [17, 41, 42; 43].

Мутації зародкової лінії в генах-супресорах пухлин створюють первинну генетичну схильність до розвитку РГЗ. Подальша «друга подія» – соматична мутація або втрата гетерозиготності – може бути індукована впливом факторів навколишнього середовища (іонізуюче випромінювання, ксенобіотики, канцерогени), оксидативним стресом чи тривалим впливом високих концентрацій естрогенів. Згідно з концепцією «двох ударів», описаною Alfred Knudson, інактивація обох алелів гена-супресора є критичною для запуску пухлинної трансформації [44]. У контексті раку молочної залози це особливо актуально для генів BRCA1 та BRCA2, що беруть участь у репарації дволанцюгових розривів ДНК шляхом гомологічної рекомбінації [45, 46].

Накопичення геномної нестабільності, порушення механізмів репарації ДНК, зміни в системах контролю клітинного циклу та апоптозу сприяють клональній еволюції клітин. У результаті формуються популяції клітин із селективними перевагами: підвищеною проліферативною активністю, резистентністю до апоптозу та здатністю до інвазії. Таким чином, поєднання спадкової мутації та додаткових соматичних пошкоджень під впливом ендогенних і екзогенних факторів зумовлює прогресивне накопичення геномних змін і є ключовим механізмом канцерогенезу молочної залози [41, 45, 46, 47].

Гістологічно клональне накопичення клітин призводить до протокової гіперплазії, спочатку без атипії. У фазі промоції експансії мутаційних клонів формуються шляхом стимуляції клітинної проліферації аутокринних факторів росту або залучення запальних та стромальних клітин до

продукування цих факторів, розвиваючи механізми уникнення імунної системи [41, 45, 46, 48].

Таким чином, канцерогенез молочної залози – це багатоетапний процес, що включає накопичення генетичних змін та вплив різних факторів ризику. Провідні фактори ризику включають поєднання генетичної схильності [15, 16, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56], гормональних факторів, репродуктивного анамнезу [57, 58, 59, 60, 61, 62, 63] та способу життя [64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74] (табл. 1.1).

Таблиця 1.1

Фактори ризику та захисту, пов'язані з раком молочної залози  
(за Feng Y, et al., 2018)

Модифіковані фактори ризику	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Ожиріння</li> <li>✓ Збільшене споживання алкоголю</li> <li>✓ Малорухливий спосіб життя</li> <li>✓ Вплив екзогенних гормонів, включаючи протизаплідні таблетки, замісну гормональну терапію</li> <li>✓ Вплив радіації</li> </ul>
Немодифіковані фактори ризику	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Збільшення віку</li> <li>✓ Генетична схильність, зокрема мутації в: BRCA1 або BRCA2, PALB2, TP53, PTEN, STK11, NF1</li> <li>✓ Вплив ендогенних гормонів: раннє менархе; пізня менопауза; відсутність пологів (нульпарність); пізня перша вагітність</li> </ul>
Модифіковані (потенційно захисні) фактори	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Лактація</li> <li>✓ Фізична активність</li> <li>✓ Зменшення споживання алкоголю</li> </ul>

Деякі епідеміологічні дослідження та метааналізи демонструють можливий помірний протективний ефект регулярного застосування ацетилсаліцилової кислоти та інших нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) щодо ризику розвитку РГЗ. Потенційний механізм цього

ефекту пов'язаний із пригніченням ферменту циклооксигенази-2 (COX-2), зменшенням синтезу простагландинів, зниженням рівня хронічного запалення, опосередкованим зменшенням локальної продукції естрогенів у тканині молочної залози (через вплив на ароматазну активність) [75, 76, 77, 78].

Хронічне запалення розглядається як один із чинників канцерогенезу, оскільки воно сприяє проліферації клітин, ангиогенезу та інгібуванню апоптозу [79, 80, 81, 82, 83]. Теоретично пригнічення цих процесів може знижувати ймовірність пухлинної трансформації [48, 84, 85].

## 1.2. Механізми імунної інтерференції у хворих на рак грудної залози

Клітини раку грудної залози розвиваються в складному мікросередовищі, яке включає різні доброякісні типи клітин та позаклітинний матрикс. Раково-асоційовані фібробласти (CAF) є переважним типом клітин; однак, мікросередовище РГЗ також заселене лімфоцитами, макрофагами, клітинами мієлоїдного ряду тощо, які переважно відіграють роль в імунних реакціях [21, 22, 23, 86, 87, 88, 89].

На ранніх стадіях розвитку пухлини імунне мікрооточення переважно пригнічує проліферацію пухлини через цитокінове середовище, що виробляється активованими CD8<sup>+</sup> та CD4<sup>+</sup> Т-клітинами. Тоді як, як тільки пухлина стає агресивною, пухлинні клітини експресують модулятори імунних контрольних точок такі як цитотоксичний Т-лімфоцит-асоційований білок 4 (CTLA-4) та ліганд 1 запрограмованої клітинної смерті 1 (PD-L1) для пригнічення імунної відповіді. Склад клітин мікрооточення, включаючи CAF та вміст цитокінів, залежить від «вторгнення» клітин раку молочної залози, тим самим сприяючи прогресуванню пухлини [21, 23, 88, 90].

Важливу роль відіграє також імуносупресивне пухлинне мікрооточення, яке включає регуляторні Т-клітини (Treg), мієлоїдні супресорні клітини (MDSC) та пухлино-асоційовані макрофаги M2-

фенотипу. Ці клітини продукують TGF- $\beta$ , IL-10 та інші медіатори, що інгібують ефektorні ланки протипухлинного імунітету [87].

РГЗ демонструє складні та багаторівневі механізми ухилення від імунної відповіді, що сприяє його прогресуванню, метастазуванню та формуванню резистентності до імунотерапії [21, 22, 23]. РГЗ є динамічною еволюційною системою, у процесі прогресування якої та під впливом терапії відбувається клональна еволюція пухлини, яка супроводжується накопиченням соматичних мутацій, збільшенням геномної складності та внутрішньопухлинної гетерогенності [23, 24, 25, 26].

Зростання генетичної гетерогенності призводить до формування субклонів із різними біологічними властивостями: відмінною проліферативною активністю, інвазивністю, імуногенністю та чутливістю до лікування. Умови терапевтичного або імунного тиску створюють селективне середовище, у якому виживають найбільш адаптовані клони, що зумовлює варіабельність клінічної відповіді та розвиток резистентності до імунотерапії [21, 23, 24, 25, 26]. Якщо деталізувати, клітини раку грудної залози імітують протизапальний механізм центральної нервової системи, щоб уникнути протипухлинної імунної відповіді, яка залежить від імунологічного синапсу [88]. Маючи відносно нижчу клональну гетерогенність та варіабельне неоантигенне навантаження, клітини тріпл-негативного РГЗ можуть реалізовувати альтернативні механізми імунного виходу, зокрема через сигнальну вісь Lgals2–CSF1–CSF1R, що розглядається як один зі специфічних механізмів імунної евакуації при раку молочної залози.

Lgals2 (галектин-2) належить до родини  $\beta$ -галактозидзв'язуючих лектинів, які регулюють клітинну адгезію, апоптоз і імунні взаємодії. Підвищена експресія Lgals2 у пухлинних клітинах може модулювати міжклітинні контакти та сприяти формуванню імуносупресивного мікрооточення. Колонієстимулюючий фактор 1 (CSF1) є ключовим регулятором проліферації, диференціювання та виживання макрофагів. Його рецептор CSF1R експресується переважно на клітинах мієлоїдного ряду.

Активация осі CSF1–CSF1R призводить до рекрутингу та поляризації пухлино-асоційованих макрофагів (TAM) у M2-фенотип.

Роль M2-поляризованих макрофагів полягає у пригніченні активації CD8<sup>+</sup> Т-лімфоцитів, зменшенні ефективності формування імунологічного синапсу, продукції IL-10, TGF- $\beta$  та інших імуносупресивних медіаторів та стимуляції ангиогенезу і ремоделювання позаклітинного матриксу.

Отже, вісь Lgals2–CSF1–CSF1R є важливим механізмом імунного виходу при TNBC і потенційною терапевтичною мішенню для комбінованих підходів, спрямованих на модифікацію пухлинного мікрооточення [89, 91, 92, 93, 94, 95].

Отже, багатофакторна взаємодія між пухлиною та імунною системою визначає необхідність персоналізованих, комбінованих імунотерапевтичних підходів і впровадження молекулярно-імунологічних біомаркерів у клінічну практику.

### 1.3. Сучасні підходи до хіміотерапії раку грудної залози

Припущення, що РГЗ має сильну тенденцію до раннього поширення, отримало широке визнання в середині 1950-х років; однак саме розробка хімічної зброї (азотного іприту) під час Першої та Другої світових воєн призвела до започаткування національних зусиль з розробки ліків [96]. Обґрунтуванням для ад'ювантної хіміотерапії стали лабораторні дані, які показали, що системні агенти, що вводяться після операцій, покращують результати, ймовірно, шляхом знищення мікрометастазів [97].

Спочатку, протягом 1980-х років, серія досліджень перевіряла концепцію, що ад'ювантна хіміотерапія може позитивно впливати на виживання. Джанні Бонадонна відіграв важливу роль у підтвердженні концепції, що поліхіміотерапія (циклофосфамід, метотрексат і фторурацил) як ад'ювантне лікування покращить результати [98].

На початку 21 століття чергова хвиля рандомізованих досліджень показала, що додавання таксанів до фіксованого режиму контролю на основі антрациклінів ще більше знизило смертність від раку молочної залози на абсолютні 3% через 8 років після лікування [99].

Слід зазначити, серед молодих жінок частіше діагностуються більш пізні стадії захворювання та пухлини з більш агресивними ознаками, такими як вищий ядерний клас (Ki-67), лімфосудинна інвазія та надмірна експресія рецептора епідермального фактору росту людини 2 (HER2) або потрійний негативний (TN) статус (відсутність HER2 та естрогену та рецепторів прогестерону) тріпленегативні [100, 101]. Оптимальна терапія є мультимодальною, а її послідовність залежить від молекулярного підтипу пухлини та стадії захворювання. При ранніх стадіях захворювання хірургічна резекція часто є обов'язковим методом комплексного лікування. Однак, навіть на початковій стадії захворювання, операція може бути не найкращим початковим варіантом лікування [102, 103]. РГЗ розглядається як системне захворювання, а неоад'ювантна медикаментозна терапія (НАХТ) включена як важлива частина лікування [103]. Метою НАХТ є трансформація неоперабельного РГЗ в операбельний, перетворення РГЗ, який потребує видалення молочної залози, у РГЗ, що зберігає грудну залозу, і забезпечення медикаментозної основи в подальшому лікуванні для покращення прогнозу пацієнтів, що, в основному, підходить для пацієнтів з місцево поширеним РГЗ [103, 104]. НАХТ має численні переваги, оскільки вона: 1) дає можливість змінити тактику та об'єми хірургічного лікування на основі відповіді; 2) надає інформацію про відповідь, яка є прогностичною та використовується для надання рекомендацій щодо ад'ювантного лікування; і 3) служить платформою для просування розробки ліків [104]. НАХТ належить до системної хіміотерапії перед впровадженням місцевих методів лікування (таких як хірургія або променева терапія).

Є декілька різних типів пацієнтів із місцево поширеним РГЗ, і їхнє виживання та частота місцевих рецидивів можуть відрізнятися. Опис цієї

форми РГЗ не є загальноприйнятим, хоча одна з широко використовуваних клінічних стадій охоплює осіб з великими початковими пухлинами більше 5 см (T<sub>3</sub>), фіксованим ураженням шкіри або грудної клітки (T<sub>4</sub>), фіксованими пахвовими вузлами (N<sub>2</sub>) або іпсилатеральним ураженням внутрішніх молочних лімфовузлів. Згідно з VIII системою визначення стадії TNM, запропонованою Американським об'єднаним комітетом з раку (AJCC), усі захворювання стадії III вважаються місцево поширеними, як і підмножина стадії ІІВ (T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>) [105]. Багато рандомізованих контрольованих досліджень вивчали потенційні переваги, пов'язані з НАХТ, порівняно з ад'ювантною хіміотерапією для жінок з локально поширеним РГЗ, з обґрунтуванням того, що раннє впровадження системної терапії в умовах НАХТ призведе до покращення виживання [106]. Нещодавній мета-аналіз, який включав 10 досліджень із 4756 пацієнтами, повідомив, що НАХТ збільшила кількість операцій зі збереження грудей з 49 до 65% [107]. У проспективному дослідженні М. Golshan та співав. (2020 р.), в якому взяли участь 634 пацієнти, повідомлено, що НАХТ сприяла збереженню грудей у 53,2% жінок з потрійним негативним РГЗ [108]. В іншому звіті зазначено, що 27% пацієток, які підходили до мастектомії, перенесли операцію зі збереження грудей, а частота рецидивів РГЗ становила 14,3% [109, 110].

Враховуючи, що одним із ключових завдань при лікуванні РГЗ є ефективність НАХТ та мінімізація ризиків рецидивів, тому доцільними є дослідження спрямовані на побудуванні математичних моделей, які базуються на аналізі факторів, що впливають на ефективність НАХТ у хворих на РГЗ.

## **2. Реактивація герпесвірусних інфекцій при неoad'ювантній хіміотерапії у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями: сучасний стан проблеми**

Латентні вірусні інфекції є однією з важливих проблем сучасної медицини, особливо у пацієнтів із злоякісними новоутвореннями, які

отримують імуносупресивну терапію. Під терміном «латентна інфекція» розуміють стан, коли вірус зберігається в організмі господаря у неактивній формі, не проявляючи реплікативної активності та не продукуючи нових вірусних частинок. У такій фазі він фактично перебуває у «сплячому» стані, інтегрований у клітинний геном або локалізований у певних резервуарних клітинах. При цьому клінічні симптоми відсутні, а пацієнти часто навіть не підозрюють про наявність латентної інфекції, оскільки вона може зберігатися роками або навіть десятиліттями без будь-яких клінічних проявів [34, 36].

Ситуація кардинально змінюється за умов штучно індукованого імунодефіциту, що характерно для протипухлинної терапії. Використання цитостатичних препаратів, таргетних агентів або імуносупресорів призводить до глибокого пригнічення клітинної та гуморальної ланок імунітету. Внаслідок цього латентний вірус може переходити у фазу активної реплікації. Таке явище отримало назву реактивації, і воно становить серйозну клінічну проблему для онкологічних хворих. У разі реактивації латентні інфекції здатні спричиняти широкий спектр патологічних станів – від відносно легких проявів до тяжких, а іноді й життєво небезпечних ускладнень, включно з генералізованими інфекційними процесами, сепсисом, ураженням центральної нервової системи або печінковою недостатністю [35].

Серед латентних патогенів, які найчастіше становлять загрозу для пацієнтів з онкологічними захворюваннями, провідне місце посідають представники родини *Herpesviridae*. До них належить вірус простого герпесу (*herpes simplex virus* – HSV), що зберігається у нервових гангліях і може реактивуватися з розвитком генералізованих уражень шкіри та слизових оболонок. Вірус вітряної віспи (*varicella zoster virus* – VZV) у латентній фазі локалізується у сенсорних гангліях, а його реактивація призводить до розвитку оперізуючого герпесу, який у імунокомпрометованих осіб часто ускладнюється дисемінованими формами та нейроінфекціями. Особливо небезпечним для таких пацієнтів є цитомегаловірус (*cytomegalovirus* – CMV),

реактивація якого асоціюється з ураженням легень, печінки, сітківки ока та розвитком генералізованих цитомегаловірусних інфекцій [36].

Не менш актуальними є гепатотропні віруси, зокрема вірус гепатиту В (*hepatitis B virus* – HBV) та вірус гепатиту С (*hepatitis C virus* – HCV). У разі реактивації вони здатні викликати гострий некроз печінки, печінкову недостатність та різке зростання летальності серед пацієнтів, які отримують хіміо- чи імунотерапію. Вірус імунодефіциту людини (*human immunodeficiency virus* – HIV), хоча і має дещо інший патогенетичний механізм персистенції, у комбінації з онкологічним процесом та агресивним лікуванням призводить до ще більшого імуного виснаження та підвищує ризик опортуністичних інфекцій [34, 37].

Окремо слід згадати й про латентні бактеріальні інфекції, зокрема *Mycobacterium tuberculosis*, збудника туберкульозу (*tuberculosis* – TB). Латентна туберкульозна інфекція за умов імуносупресії може переходити у активну форму, що створює додаткові ризики для онкологічних хворих, ускладнюючи перебіг основного захворювання та обмежуючи можливості використання певних схем терапії [111].

Таким чином, латентні інфекції слід розглядати як значущий фактор ризику у хворих на рак, що отримують сучасні методи лікування. Їх реактивація зумовлює необхідність проведення ретельного скринінгу та моніторингу, а також розробки оптимальних профілактичних і терапевтичних стратегій, спрямованих на зниження інфекційної захворюваності та смертності в онкологічній практиці.

### *2.1. Інфекційні ризики імуносупресивної терапії: паралелі між незлоякісними та злоякісними захворюваннями*

Використання імуносупресивної терапії є невід’ємним компонентом лікування як незлоякісних імуноопосередкованих станів (наприклад, ревматоїдний артрит, поліміозит, ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура, аутоімунна гемолітична анемія, антифосфоліпідний синдром та ін.), так і

злоякісних новоутворень, де вона застосовується як частина поліхіміотерапевтичних схем, трансплантаційних програм або для контролю ускладнень. В обох групах пацієнтів одним із найбільш критичних наслідків імуносупресії є підвищений ризик розвитку тяжких інфекційних ускладнень, які здатні визначати перебіг основного захворювання, зумовлювати переривання терапії та істотно впливати на прогноз [32, 33, 111, 112].

Як свідчать дані досліджень, навіть у пацієнтів із незлоякісними станами імуносупресивна терапія кортикостероїдами, антиметаболітами, інгібіторами кальциневрину чи циклофосфамідом асоціюється з високою частотою опортуністичних інфекцій, що зумовлює потребу у ретельному профілактичному супроводі [111, 113]. Цей факт особливо показовий для онкогематології, адже в пацієнтів із лімфопроліферативними та мієлопроліферативними новоутвореннями спектр ризиків ще ширший через поєднання імуносупресії від самого пухлинного процесу та агресивної протипухлинної терапії. У таких умовах навіть банальні інфекції можуть набувати загрозливого перебігу, а реактивація латентних вірусів, зокрема герпесвірусів, стає фактором, що прямо впливає на виживаність.

Показово, що дані про ревматологічних пацієнтів, які отримували метотрексат (MTX), демонструють чіткий зв'язок між імуносупресією та реактивацією EBV. Встановлено, що саме MTX, на відміну від інших імуносупресивних агентів, може індукувати вивільнення інфекційного EBV з латентно інфікованих клітин *in vitro* та підвищувати вірусне навантаження у крові пацієнтів [112]. Це, у свою чергу, створює умови для формування EBV-позитивних лімфом у хворих на ревматоїдний артрит або поліміозит, які отримують тривале лікування MTX. Ці результати мають ключове значення для онкогематології, адже демонструють механізм, завдяки якому імуносупресивна терапія може сприяти не лише інфекційним ускладненням, але й розвитку вторинних злоякісних процесів.

Оцінка ризику інфекцій у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями потребує врахування багатьох чинників. З одного боку, сама пухлина та її

системний вплив на імунну систему зумовлюють схильність до інфекцій, а з іншого – імуносупресивні режими лікування різняться за спектром дії та ризиками. До важливих детермінант належать вік пацієнта, функціональний статус, супутні захворювання (цукровий діабет, ниркова недостатність, хронічні інфекції), наявність аспленії, попередній інфекційний анамнез, а також соціально-економічні фактори. Не менш значущим є режим терапії: комбінована імуносупресія та тривале підтримувальне лікування асоціюються з вищою частотою тяжких інфекційних подій порівняно з монотерапією [111, 114, 115].

Таким чином, навіть клінічні спостереження у пацієнтів із незлоякісними захворюваннями підтверджують тезу, що будь-яка імуносупресія є фактором ризику інфекцій та реактивації латентних вірусів. Для онкологічних хворих ці ризики значно посилюються і потребують системного підходу до профілактики – від передтерапевтичного скринінгу та вакцинації до використання антибактеріальної, протівірусної й протигрибкової профілактики.

## *2.2. Латентність герпесвірусів як стратегія довічної персистенції в організмі людини*

Герпесвіруси людини становлять велику й гетерогенну групу патогенів, які відрізняються між собою шляхами передавання, спектром уражених клітин, особливостями латентної інфекції та клінічними наслідками. Всього відомо 8 герпесвірусів, здатних інфікувати людину (табл. 1.2).

Поширеність герпесвірусів надзвичайно висока, і більшість людей протягом життя контактують принаймні з одним представником цього вірусного сімейства. Усі вони мають здатність формувати латентну інфекцію, що дозволяє збуднику зберігатися в організмі протягом усього життя та періодично реактивуватися, спричиняючи як субклінічні, так і маніфестні рецидиви.

Для більшості герпесвірусів людини типовим є поширення через біологічні рідини – слину, статеві секрети, ексудат із уражених слизових оболонок чи шкіри. Винятком є VZV, який передається переважно повітряно-крапельним шляхом або при прямому контакті з везикулярними ураженнями. Первинне інфікування VZV, зазвичай, відбувається у дитячому віці з розвитком типової клінічної картини вітряної віспи. При цьому мішенню є епітеліальні клітини ротоглотки, верхніх дихальних шляхів або кон'юнктиви. На відміну від VZV, інші герпесвіруси спрямовані головним чином на епітелій ротоглотки, статевих шляхів або шкіри, звідки вони поширюються в організмі та формують латентні резервуари [36].

Таблиця 1.2

**Особливості латентності, реплікації та клінічних проявів герпесвірусів людини (адаптовано за Cohen JL., 2020 [36])**

Підродина	Вірус	Місце латентності	Первинні клітини реплікації	Особливості латентності	Білки при латентності	РНК при латентності	Первинна інфекція	Реактивація / клінічні наслідки	Захворювання у пацієнтів з імунodefіцитом	Асоційовані пухлини
Альфа герпес вірус	HSV-1	сенсорні нейрони	епітелій губ, рота, геніталій	латентність у вигляді епісоми в ядрі нейрона	немає	LAT, мікроРНК	герпес губ	рецидивний герпес, кератит, енцефаліт	генералізована інфекція, езофагіт, гепатит, ретиніт	–
	HSV-2	сенсорні нейрони	епітелій геніталій	подібно HSV-1, епісомна форма	немає	LAT, мікроРНК	генітальний герпес, неонатальний герпес	рецидивний генітальний герпес, менінгіт	вісцеральні ураження (енцефаліт, ретиніт, езофагіт)	–
	VZV	сенсорні нейрони	епітелій шкіри, дихальних шляхів	епісомна форма в нейронах, ORF63 критичний	IE63	VLT, мікроРНК	вітряна віспа	оперізувальний лишай (herpes zoster)	дисемінована інфекція, пневмоніт, гепатит, енцефаліт	–
Бета герпес вірус	CMV (ЦМВ)	CD34 <sup>+</sup> попередники, CD14 <sup>+</sup> моноцити	епітелій слинних залоз, нирок, статевих шляхів	латентність у клітинах-попередниках кісткового мозку	IE1-x4 (мінімальна експресія)	численні РНК на низькому рівні	вроджена інфекція, моноклеоз	реактивація при трансплантації, хоріоретиніт	пневмонія, коліт, гепатит, ретиніт, енцефаліт	асоціації з гліомами, колоректальним раком (дискусійно)
	HHV-6	CD34 <sup>+</sup> стовбурові клітини, моноцити	епітелій слинних залоз, Т-лімфоцити	інтеграція у геном клітини-господаря (хромосомна латентність)	не ідентифіковані	численні РНК низького рівня	розеола, лихоманка немовлят	повторні лихоманки, судоми	енцефаліт, міокардит	можлива участь у лімфомах, розсіяний склероз (обговорюється)
	HHV-7	CD4 <sup>+</sup> Т-лімфоцити	епітелій слинних залоз	подібна до HHV-6 латентність	не ідентифіковані	не ідентифіковано	розеола, лихоманка немовлят	судоми при гарячці	енцефаліт	немає чітких доказів
Гамма герпес вірус	EBV	В-лімфоцити	епітелій ротоглотки	латентні програми (I–III), регульовані EBNA та LMP	EBNA1 (мінімально необхідний)	EBER, мікроРНК	інфекційний моноклеоз	хронічні інфекції, аутоімунні захворювання	В-клітинні лімфопроліферативні стани	лімфома Беркітта, Ходжкінська лімфома, назофарингеальна карцинома, рак шлунку
	KSHV (HHV-8)	В-лімфоцити	епітелій ротоглотки, геніталій	LANA забезпечує підтримку епісоми, блокада апоптозу	LANA	мікроРНК, v-FLIP, v-cyclin	первинна безсимптомна інфекція, іноді висип	реактивація при ВІЛ/імуносупресії	мультиорганні вісцеральні ураження	саркома Капоші, первинна ефузійна лімфома, хвороба Кастельмана

## Примітки.

1. HSV – вірус простого герпесу (Herpes Simplex Virus)
2. HSV-1 – вірус простого герпесу типу 1
3. HSV-2 – вірус простого герпесу типу 2
4. VZV – вірус вітряної віспи та оперізувального лишая (Varicella-Zoster Virus)
5. LAT – латентно-асоційований транскрипт (Latency-Associated Transcript)
6. мікроРНК (miRNA) – мікрорибонуклеїнова кислота (microRNA)
7. VLT – латентний транскрипт вірусу Varicella-Zoster (VZV Latency Transcript)
8. IE63 / ORF63 – білок негайної ранньої фази 63 Varicella-Zoster Virus (Immediate Early protein 63), кодується відкритою рамкою зчитування 63 (Open Reading Frame 63)
9. ORF – відкрита рамка зчитування (Open Reading Frame)
10. IE1-x4 – варіанти транскрипту гена негайної ранньої фази 1 цитомегаловірусу (Immediate Early 1 transcript variants x4)
11. HCMV (ЦМВ) – цитомегаловірус людини (Human Cytomegalovirus)
12. HHV – вірус герпесу людини (Human Herpesvirus)
13. HHV-6 – вірус герпесу людини типу 6
14. HHV-7 – вірус герпесу людини типу 7
15. EBV – вірус Епштейна–Барр (Epstein–Barr Virus)
16. EBNA1 – ядерний антиген Епштейна–Барр 1 (Epstein–Barr Nuclear Antigen 1)
17. EBER – малі РНК, кодувані EBV (Epstein–Barr Encoded RNAs)
18. KSHV / HHV-8 – герпесвірус, асоційований із саркомою Капоші (Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus / Human Herpesvirus 8)
19. LANA – ядерний антиген, асоційований із латентністю KSHV (Latency-Associated Nuclear Antigen)
20. v-FLIP – вірусний білок-інгібітор апоптозу (viral FLICE Inhibitory Protein)
21. v-cyclin – вірусний цикліно-подібний білок (viral cyclin)
22. CD34<sup>+</sup> – поверхневий маркер гемопоетичних стовбурових/мієлоїдних клітин
23. CD14<sup>+</sup> – поверхневий маркер моноцитів/макрофагів
24. CD4<sup>+</sup> – поверхневий маркер Т-хелперних лімфоцитів
25. В-клітини – В-лімфоцити (B lymphocytes)

Серед альфа-герпесвірусів людини найбільш вивченими є вірус простого герпесу 1-го типу (*herpes simplex virus type 1* – HSV-1), вірус простого герпесу 2-го типу (HSV-2) та VZV. Ці патогени характеризуються здатністю встановлювати довічну латентність у сенсорних нейронах. Після реактивації вони знову інфікують епітеліальні клітини слизових оболонок чи шкіри, що клінічно проявляється утворенням везикулярних висипань. Відомо, що латентність HSV-1 і HSV-2 у гангліях трійчастого чи крижового нервів забезпечує періодичну появу рецидивів, особливо за умов імунної супресії. Для VZV характерна інша клінічна динаміка: реактивація зазвичай трапляється лише один раз у житті у вигляді оперізувального лишая, що суттєво відрізняє його від інших представників цієї групи [36].

Бета-герпесвіруси людини – цитомегаловірус (*human cytomegalovirus* – CMV), герпесвірус людини 6-го типу (*human herpesvirus 6* – HHV-6) та герпесвірус людини 7-го типу (HHV-7) – мають інший клітинний тропізм. Вони здатні зберігатися у мононуклеарних клітинах периферичної крові, зокрема у моноцитах та Т-лімфоцитах. Латентність у цих клітинах дозволяє вірусам тривалий час залишатися непомітними для імунної системи. При реактивації вони можуть викликати тяжкі вісцеральні ураження, включаючи пневмоніт, гепатит, енцефаліт, особливо в осіб з імунодефіцитом або після трансплантації органів.

Гамма-герпесвіруси людини – EBV та герпесвірус, асоційований із саркомою Капоші (*Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus* – KSHV), – встановлюють латентність переважно у В-лімфоцитах. Їхня онкогенна роль є добре задокументованою: EBV асоційований із низкою злоякісних новоутворень, включаючи лімфому Ходжкіна, лімфому Беркітта, карциному шлунка та назофарингеальну карциному. У свою чергу, KSHV є етіологічним фактором саркоми Капоші, первинної випітної лімфоми та мультицентричної хвороби Каслмана. Спільною рисою цих пухлин є наявність латентно інфікованих вірусами клітин, що забезпечує персистенцію інфекції та сприяє неопластичній трансформації [36].

Важливою характеристикою багатьох герпесвірусів (зокрема HSV, EBV, HCMV, HHV-6 і HHV-7) є їхнє практично щоденне виділення зі слиною чи статевими секретами, навіть за відсутності клінічних проявів. Це свідчить про надзвичайну динамічність процесу латентності, який слід розглядати не як статичний стан, а як рівновагу між активністю вірусу та протівірусною відповіддю організму. Дослідження показали, що реактивація є дуже частою, проте в кожний конкретний момент часу лише незначна частина латентно інфікованих клітин активується. Саме тому навіть потужний гуморальний та клітинний імунітет не здатний повністю контролювати персистенцію цих патогенів.

Математичні моделі, побудовані для HSV [116] та EBV [117], підтверджують, що реактивація відбувається регулярно, але охоплює лише невелику частку латентного пулу клітин. Це дозволяє вірусам уникати тотального знищення і підтримувати стабільний резервуар в організмі носія. Постійне виділення вірусних частинок у зовнішнє середовище свідчить про наявність еволюційно сформованих механізмів ухилення від імунного контролю. Зокрема, герпесвіруси активно пригнічують презентацію антигенів, модифікують апоптоз клітин-мішеней та блокують ефекторні функції Т-лімфоцитів і НК-клітин. Саме завдяки цим стратегіям вони зберігають здатність до довічної персистенції у людини.

Переходячи від загальної характеристики герпесвірусів до механізмів, що забезпечують їхню довічну персистенцію, доречно зосередити увагу на молекулярних засадах латентності як динамічного стану рівноваги між вірусом і імунною системою господаря. Латентність не є «замороженим» епізодом, а постійним процесом тонкого налаштування: вірус зберігає геном у клітинному ядрі, мінімізує розпізнавання імунною системою, перепрограмує хроматиновий ландшафт і залишає собі шлях до швидкої реактивації за наявності зовнішніх або внутрішніх тригерів. Фундаментом цього стану є підтримання вірусної ДНК у вигляді кільцевих епісом, що існують у кількох копіях у ядрі та лишаються стабільними протягом багатьох циклів життя

клітини. Для герпесвірусів, які персистують у клітинах, що діляться, потрібні спеціалізовані вірусні білки «прив'язки» епісоми до хромосом, аби забезпечити точний розподіл вірусного геному між дочірніми клітинами, як це показано для human cytomegalovirus – CMV, EBV та HHV-8 [118].

Водночас, суворе обмеження вірусної транскрипції в латентно-інфікованих клітинах уникає активації адаптивної імунної відповіді; ключову роль тут відіграють довгі некодуючі РНК (*long non-coding RNAs* – lncRNA), що формують латентно специфічні транскриптомні підписи і сприяють встановленню та утриманню латентності [119]. В  $\alpha$ -герпесвірусів, зокрема HSV, такі lncRNA транскрибуються антисенсово до літичних транскриптів і блокують їхню експресію, підкреслюючи пряму транскрипційну протидію літичній програмі. Центральним регулятором латентності є епігенетичний контроль вірусної ДНК, упакованої у хроматин у комплексі з гістонами [36, 120].

У  $\alpha$ -герпесвірусів (HSV-1, HSV-2, VZV) латентність підтримується у невідновлюваних нейронах, де епісоми не потребують активної «прив'язки» до мітотичних хромосом. Ключовим регулятором HSV є транскрипт, пов'язаний із латентністю (*latency-associated transcript* – LAT), lncRNA, що утворює стабільні інтрони-ларіати і має нейронспецифічний ехансер [121]. Інтрони LAT зчитуються антисенсово до гена негайно-ранньої транскрипційної активації ICP0; видалення LAT знижує частоту реактивацій, а заміщення LAT HSV-2 на LAT HSV-1 вирівнює фенотип реактивації до варіанту HSV-1. Ініціація реактивації супроводжується зниженням LAT, переміщенням клітинного коактиватора HCF1 із цитоплазми нейронів у ядро [36, 122].

$\beta$ -герпесвіруси демонструють іншу біологію резервуара: CMV персистує переважно у CD34<sup>+</sup> гемопоетичних клітинах-попередниках і CD14<sup>+</sup> моноцитах, HHV-6 і HHV-7 – у CD4<sup>+</sup> Т-клітинах із ширшим тропізмом до імунних та епітеліальних клітин. Характерною рисою HHV-6 є інтеграція у субтеломерні/теломерні ділянки хромосом у ~1–2% здорової популяції з

гермінативною передачею, однак клінічне значення такої інтеграції поки що не визначене [123]. Сукупність вірусних і клітинних miRNA (не менше 26 вірусних, із яких щонайменше 12 активні у латентності) пригнічує негайно-ранні транскрипти та модулює промоторні активності; серед клітинних – hsa-miR-200 сприяє латентності, знижуючи активність негайно-раннього промотора [36, 124].

γ-герпесвіруси характеризуються програмами латентності, що відрізняються складом експресованих білків. Для EBV описано чотири патерни: у типі 0 циркулюючі В-клітини здорових носіїв експресують лише EBER та вірусні miRNA; EBER взаємодіють із PKR та PAX5 і можуть впливати на трансформаційний потенціал і структуру латентної ДНК [125].

Запуск реактивації – подія, інтегрована у контекст стрес-сигналів господаря. Для HSV тригерами є ультрафіолетове опромінення, лихоманка, травма нервів; для CMV – алогенна стимуляція (що пояснює зв'язок із трансплантацією та хворобою «трансплантат проти господаря») і диференціація інфікованих моноцитів у макрофаги/дендритні клітини під дією прозапальних цитокінів; для EBV – перехід В-клітин у плазматичні, опосередкований BLIMP1 і XBP-1 [126, 127]. Клінічно реактивації частішають при імуносупресії і септичному стресі, коли послаблюється Т-клітинний нагляд.

Попри три десятиліття від відкриття першого LAT-транскрипту, низка центральних питань залишається відкритою: як саме LAT HSV інтегрує антиапоптичні ефекти з епігенетичним глушінням літичних промоторів; які з багатьох вірусних і клітинних miRNA є причинно необхідними для підтримки латентності в різних тканинних нішах; чи відіграють circRNA EBV/HHV-8 регуляторні ролі, чи вони лише маркери структурної організації транскриптому.

Відповіді на ці питання мають безпосереднє прикладне значення. Функціональний скринінг miRNA-бібліотеками, як у підходах із міміками miRNA, може виділити вузлові регулятори, а бурхливий розвиток антагоністів

і міміків miRNA, що вже заходять у клініку [128], відкриває шлях до раціональної модуляції латентних мереж. Разом узяті, ці дані формують цілісну картину: латентність герпесвірусів – це керована епігенетично-транскрипційна програма з широким арсеналом РНК-інструментів і хроматинових бар'єрів, що забезпечує багаторічне співіснування з господарем і періодичний, контекст-залежний вихід у літичний цикл. Саме тому майбутні терапевтичні підходи найбільш перспективні тоді, коли комбінують цільову імунну активацію, епігенетичне «закриття» вірусного геному та прецизійне редагування епісом – із прицілом не лише на контроль реактивацій, а й на елімінацію латентного резервуара [36, 129, 130].

### *2.3. Хронічна герпесвірусна інфекція та системне запалення: критичні аспекти для сучасної онкології*

Ряд досліджень підтверджує, що інфекція вірусом простого герпесу (HSV) або його реактивація спостерігаються значно частіше серед онкологічних пацієнтів, ніж у загальній популяції [131, 132, 133, 134, 135]. Ця тенденція пояснюється як глибокими імунними порушеннями, що виникають на тлі злякисного процесу, так і впливом протипухлинної терапії, яка сприяє втраті контролю з боку імунної системи над латентним інфекційним резервуаром HSV. Клінічні спостереження вказують на те, що частота реактивації зростає у періоди найбільшої імуносупресії, наприклад, після агресивних курсів поліхіміотерапії або тотального опромінення. Це робить HSV важливим індикатором стану імунної резистентності організму в онкологічних хворих і підкреслює необхідність ретельного моніторингу вірусних ускладнень у цьому контингенті пацієнтів.

Дискусійним досі залишається питання потенційної ролі HSV у канцерогенезі. Низка авторів повідомляє про виявлення HSV у біоптатах злякисних новоутворень епітеліального походження, зокрема у плоскоклітинному раку ротової порожнини, стравоходу та шийки матки [133, 134, 135]. Проте наявність вірусного геному в пухлинних клітинах ще не може

розглядатися як беззаперечний доказ його онкогенного потенціалу. Сучасні дані не підтверджують прямого причинно-наслідкового зв'язку між інфекцією HSV і ініціацією злоякісної трансформації. Більшість дослідників схиляються до думки, що HSV може відігравати роль ко-фактора, який підсилює дію інших онкогенних агентів або сприяє хронічному запаленню, що створює сприятливий мікрооточення для неопластичних процесів, але не є самостійним тригером канцерогенезу.

Накопичені клінічні й експериментальні дані вказують на те, що HSV відіграє значну роль у перебігу онкологічних захворювань, насамперед через підвищену частоту реактивацій, які можуть призводити як до інфекційних ускладнень, так і до поглиблення побічних ефектів протипухлинної терапії. Однак остаточно з'ясування його ролі у патогенезі мукозиту та канцерогенезу потребує подальших системних досліджень із залученням молекулярних методів, довготривалого клінічного спостереження та багатоцентрових когортних аналізів.

Розглянувши клінічні аспекти реактивації HSV у хворих на злоякісні новоутворення, стає очевидним, що цей феномен не можна розглядати ізольовано лише як наслідок імуносупресії чи побічних ефектів терапії. Латентність і повторні реактивації герпесвірусів формують складну мережу взаємодій із імунною системою, у якій ключову роль відіграє системне запалення. Саме баланс між прозапальними і протизапальними сигналами визначає не лише здатність організму контролювати вірус, але й потенціал самого патогену переходити у літичний цикл. У цьому контексті все більшої уваги набуває вивчення молекулярних механізмів, які регулюють запальну відповідь та опосередковано впливають на реактивацію латентних вірусів [136].

Актуальним питанням сучасної вірусології та імунології є й те, яким чином герпесвіруси спричиняють системне запалення та водночас використовують його для власної реактивації, а саме – які клітинні гени та сигнальні шляхи регулюють цю взаємодію, посилюючи або, навпаки,

стримуючи повторну активацію вірусного геному. Важливе місце у контролі запалення та реактивації займають гени аутофагії (*autophagy related genes – Atg*), що беруть участь у формуванні аутофагосом та деградації внутрішньоклітинного вантажу. Аутофагія є не лише механізмом клітинного гомеостазу, але й ключовою антивірусною стратегією. Показано, що дефіцит Atg у мієлоїдних клітинах супроводжується підвищенням продукції інтерферону- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) та розвитком гіперзапалення [137, 138]. Цікаво, що відсутність Atg не блокує реактивацію безпосередньо у заражених клітинах, а радше змінює загальний запальний мікроклімат, який визначає здатність вірусу виходити зі стану латентності. Нейтралізація IFN- $\gamma$  частково відновлює реактивацію, що підтверджує провідну роль цього цитокіну у формуванні антивірусного середовища.

Окремої уваги заслуговують вірусні механізми, що активно маніпулюють клітинними сигналами для стимуляції реактивації.

Зрештою, постає принципове питання: чи слід вважати низькорівневе системне запалення, асоційоване з герпесвірусами, патологічним, чи воно є нормальним базальним станом імунної системи. Якщо понад 90% населення планети інфіковано герпесвірусами [139], то, ймовірно, такий рівень запалення відображає фізіологічну норму, а не патологію. Ця парадигма має критичне значення для інтерпретації експериментальних моделей. У мишей, вирощених у стерильних умовах, відсутність хронічних вірусних інфекцій може знижувати базальну активацію імунної системи, роблячи такі моделі менш репрезентативними для вивчення імунних відповідей людини [140].

#### *2.4. Клінічні наслідки реактивації латентних герпесвірусних інфекцій у контексті протипухлинної терапії*

Реактивація латентних вірусних інфекцій є надзвичайно поширеним та клінічно значущим явищем у пацієнтів із солідними пухлинами, а також у хворих на гематологічні злоякісні новоутворення. Цей процес пов'язаний із втратою імунного контролю над вірусним резервуаром, що за нормальних

умов підтримується збалансованою роботою клітинної та гуморальної ланок імунної системи. Найбільш вагомим фактором, який визначає частоту, тяжкість та клінічні наслідки реактивації, виступає ступінь клітинної імуносупресії, що формується як внаслідок самої пухлинної прогресії, так і під впливом цитотоксичної терапії, гематопоетичних трансплантацій чи тривалої імуносупресивної медикаментозної підтримки. У таких пацієнтів реактивація вірусів може спричиняти не лише збільшення ризику інфекційних ускладнень, але й підвищення летальності, переривання курсів лікування та зниження загальної ефективності протипухлинної терапії [35].

Результати численних досліджень свідчать про те, що частота виявлення інфекції, а також реактивації HSV серед онкологічних пацієнтів є значно вищою порівняно з популяційними даними [131, 135]. Це підтверджує думку про те, що злоякісний процес та проведена протипухлинна терапія створюють унікальне середовище для активізації латентних герпесвірусних інфекцій.

Одним із найчастіших клінічних феноменів, пов'язаних із реактивацією HSV-1, є мукозит слизової оболонки порожнини рота. Згідно з даними *Hong J. та співавт. (2020 р.)* [141], частота розвитку орального мукозиту, індукованого хіміотерапією становила 32,9% у хворих, які отримували високодозову хіміотерапію. Особливої уваги заслуговує той факт, що ризик виникнення цього ускладнення був значно вищим серед пацієнтів, яким проводилась трансплантація стовбурових клітин (48,6%), тоді як при застосуванні лише інтенсивних режимів хіміотерапії цей показник складав 8,6%. Така різниця пояснюється більш агресивним впливом трансплантаційних протоколів на слизову оболонку ротової порожнини та на імунну систему загалом. Наявні дані вказують на статистично значущу асоціацію між реактивацією HSV-1 та розвитком хіміоіндукованого мукозиту [141]. Водночас остаточно не з'ясовано, чи відіграє саме HSV ключову етіологічну роль у патогенезі цього ускладнення, чи ж він виступає вторинним чинником, що приєднується до вже існуючого пошкодження слизової, індукованого цитотоксичними препаратами.

Patamatamkul S. та співавт. (2024 р.) [142] одним з провідних проявів дисемінованої інфекції HSV-1 у пацієнтів з нейтропенією після проведення хіміотерапії є ураження слизової оболонки ротової порожнини. У наведеному клінічному випадку перші симптоми проявилися у вигляді болісних періоральних та ротових виразок, які з'явилися вже на 6 день після проведення курсу хіміотерапії.

Пацієнтка в анамнезі повідомляла про періодичні рецидиви самообмежувальних герпетичних уражень губ, проте, ці епізоди не мали підтвердженої етіології. Незважаючи на первинно негативний результат мазка Цанка на багатоядерні гігантські клітини, клінічна картина прогресувала: виразкові ураження слизової посилювалися паралельно з розвитком пневмоніту та загальним погіршенням стану. Подальші дослідження, включно з повторним мазком Цанка з ураженої ділянки губи, підтвердили наявність цитопатичних змін із багатоядерними гігантськими клітинами, що дало змогу остаточно встановити герпетичну природу уражень. Важливим є те, що позитивна динаміка спостерігалася лише після початку внутрішньовенної терапії ацикловіром, що додатково підтвердило етіологічну роль HSV-1 у формуванні глибоких уражень слизової оболонки ротової порожнини.

Окремої уваги заслуговує виявлений феномен підвищеної захворюваності на герпетичний енцефаліт серед пацієнтів онкологічного профілю, які отримували променеви терапію з ураженням структур ЦНС. Зафіксовано, що в цій когорті частота енцефаліту, спричиненого HSV, була вищою порівняно з аналогічними показниками у загальній популяції [131, 143]. Така закономірність може пояснюватися поєднанням радіаційного ураження нервової тканини, імуносупресії та активації латентних нейротропних вірусів. Ці спостереження підтверджують клінічну значущість HSV для пацієнтів, які проходять комбіноване лікування із застосуванням цитостатиків і променевої терапії, та вимагають підвищеної пильності щодо ранньої діагностики та профілактики неврологічних ускладнень. Загалом, простий герпетичний енцефаліт становить 10–20% випадків енцефаліту і

особливо помітний у випадках спорадичного енцефаліту, а річна захворюваність на який становить 2–4 особи на мільйон [144, 145]. HSV-1 відповідає за 95% усіх випадків герпетичного енцефаліту, і за оцінками, приблизно 70–80% цих випадків спричинені реактивацією латентного вірусу або повторним зараженням, тоді як решта випадків зумовлені первинною інфекцією.

Saito M. та співавт. [144] задокументували клінічний випадок, в якому пацієнтка з раком стравоходу III стадії отримувала хіміопроменеве лікування (5-фторурацил 700 мг/м<sup>2</sup>, цисплатин 70 мг/м<sup>2</sup>, сумарна променева доза 60 Гр) у поєднанні з дексаметазоном як профілактичним протиблювотним засобом; за два дні до завершення четвертого курсу виникли гострі неврологічні симптоми (дезорієнтація, помутніння свідомості, лихоманка). Т2-зважена томографія виявила ділянки підвищеної інтенсивності сигналу у двобічних скроневих частках та інсулярній корі, а ПЛР-ДНК спинномозкової рідини була позитивною на HSV-1, що підтвердило герпетичний енцефаліт. Тривале внутрішньовенне введення ацикловіру протягом 3 тижнів супроводжувалося поступовим відновленням свідомості до рівня реагування на вербальні команди. Клінічний приклад демонструє ризик реактивації латентного HSV-1 у період хіміопроменевої терапії, особливо за супутнього застосування кортикостероїдів, що може нівелювати очікувану користь стандартного лікування при запущеному раку стравоходу.

Гепатит, асоційований з HSV, належить до відносно рідкісних, проте надзвичайно небезпечних ускладнень герпесвірусної інфекції. Ураження печінкової паренхіми при HSV зазвичай розглядається як нетиповий перебіг інфекційного процесу, що найчастіше спостерігається у пацієнтів з вираженим імунodefіцитом, після трансплантації органів або на тлі агресивної протипухлинної терапії. Особливу клінічну значущість має HSV-гепатит у зв'язку з його потенціалом швидкого прогресування до фульмінантної печінкової недостатності, що характеризується розвитком гострої печінкової енцефалопатії, коагулопатії та системної поліорганної дисфункції [146]. За

даними клінічних спостережень, затримка у встановленні діагнозу та відтермінування противірусної терапії призводять до критично високого рівня летальності – до 80–90% випадків. Саме тому ключовим завданням лікаря є своєчасне розпізнавання клінічних проявів та негайне призначення адекватного етіотропного лікування, що суттєво підвищує шанси на виживання пацієнтів та знижує рівень інвалідизації.

Ehwarieme R. та співавт. [147] представлено клінічний випадок, який ілюструє складність діагностики та терапії ВПГ-асоційованого гепатиту. Пацієнткою була 31-річна жінка з відомим онкологічним анамнезом – вона отримувала курси хіміотерапії з приводу раку шийки матки. На момент госпіталізації хвора скаржилася на гострий інтенсивний біль у животі, підвищення температури тіла до фебрильних значень, а також наявність герпетичних уражень у ділянці зовнішніх статевих органів. Поєднання цих симптомів, особливо на фоні попереднього цитостатичного лікування, одразу викликало підозру щодо можливого дисемінованого перебігу вірусної інфекції.

З метою уточнення діагнозу пацієнтці було проведено комп'ютерну томографію органів черевної порожнини, яка виявила множинні мікроабсцеси у тканині печінки. Така картина характерна для некротизуючого гепатиту, однак остаточне підтвердження вимагало морфологічного та вірусологічного дослідження. Подальше виконання біопсії тканин геніталій та печінки дало позитивний результат на наявність HSV, що дозволило встановити діагноз дисемінованої HSV-інфекції з ураженням печінки.

Після підтвердження етіології ураження було негайно розпочата етіотропна терапія валацикловіром, що належить до групи ациклічних нуклеозидів і характеризується високою біодоступністю та ефективністю при HSV-інфекції. Завдяки своєчасній діагностиці та адекватній терапевтичній тактиці вдалося досягти клінічного одужання, нормалізації біохімічних показників функції печінки та повної елімінації симптомів інфекційного процесу. Наведений випадок підтверджує, що своєчасне призначення

протівірусної терапії є вирішальним фактором у запобіганні прогресуванню HSV-гепатиту та його летальних наслідків [146].

Toomey D.P. та співавт. [148] описали клінічний випадок фатального гепатиту, спричиненого HSV, у 47-річного чоловіка з аденокарциномою прямої кишки T3N2M0 після неоад'ювантної хіміопроменевої терапії та високої передньої резекції. Пацієнт мав початкову лімфопенію, післяопераційні ускладнення у вигляді анастомотичного дефекту, підвищення С-реактивного білка та аланінамінотрансферази, що інтерпретувались як бактеріальний сепсис. Попри антибіотикотерапію та інтенсивну підтримку, клінічний стан прогресивно погіршувався, з розвитком фульмінантної печінкової недостатності та летальним завершенням на 14-й день. Остаточний діагноз HSV-гепатиту підтверджено імуногістохімією біоптату печінки. Автори наголошують, що поєднання неоад'ювантної терапії, лімфопенії та підвищення аланінамінотрансферази повинно спонукати до раннього включення вірусного гепатиту у диференціальну діагностику та розгляду емпіричної протівірусної терапії.

На відміну від латентних герпесвірусів, первинні респіраторні вірусні інфекції становлять відчутно вищу загрозу для пацієнтів з активним злякисним процесом. Найбільше клінічне значення мають грип, парагрип та інфекції, спричинені респіраторно-синцитіальним вірусом – RSV [149]. В умовах відсутності специфічних і доведено ефективних засобів хіміопротекції ключовими стають освітні заходи й суворе дотримання загальної інфекційної безпеки: респіраторна гігієна, використання індивідуальних засобів захисту, контроль контактів у періоди сезонного підйому захворюваності, мінімізація експозиції у стаціонарах [150]. Попри високу варіабельність імунної відповіді на атенуйовану вакцину проти грипу в онкологічних пацієнтів [151], щорічна вакцинація проти грипу рекомендована хворим з активним злякисним новоутворенням, що отримують хіміотерапію [152]. Такий підхід розглядається як базовий елемент

зниження ризику важкого перебігу сезонних респіраторних інфекцій, навіть за умови неідеальної імуногенності.

Особливу групу становлять хворі на гострі лейкози під час індукційної та консолідуючої терапії, де інфекційні ускладнення загалом є частими та клінічно значущими. Тривала тяжка нейтропенія з рівнем нейтрофілів  $<500/\text{мкл}$  або навіть  $<100/\text{мкл}$  асоціюється з високим ризиком фебрильних епізодів, переважно бактеріальної чи грибової етіології, тоді як частка вірусних подій у цій фазі майже завжди пов'язана з HSV. Попри очевидну біологічну логіку у профілактичному застосуванні ацикловіру, кілька досліджень не продемонстрували достовірного впливу такої профілактики на тривалість і потребу в антибіотикотерапії, число днів із лихоманкою, частоту інфекцій кровотоку, інші опортуністичні інфекції чи смертність. Відтак бракує переконливих рандомізованих доказів на користь рутинної противірусної профілактики HSV у гострих лейкозах [153]. Натомість, вакцинація проти грипу рекомендована всім пацієнтам з гострим лейкозом після інтенсивної хіміотерапії, а при гострому лімфобластному лейкозі – і в періоді підтримувальної терапії [154].

Підсумовуючи наведені клінічні приклади та аналітичні дані, можна стверджувати, що реактивація латентних герпесвірусних інфекцій у пацієнтів онкологічного профілю є багатогранним і клінічно вагомим явищем, яке має безпосередній вплив на перебіг основного захворювання, переносимість протипухлинної терапії та кінцеві прогностичні результати. Герпесвірусні ураження можуть маніфестувати відносно доброякісними локальними змінами, як оральний мукозит, але здатні призводити і до тяжких, потенційно летальних ускладнень, включно з герпетичним енцефалітом та фульмінантним гепатитом. Частота їх виникнення прямо корелює зі ступенем імуносупресії, що формується як під дією самої пухлинної прогресії, так і внаслідок агресивних режимів хіміо- та променевої терапії, трансплантацій чи супутнього застосування кортикостероїдів. Водночас своєчасне розпізнавання інфекційних уражень, використання молекулярних та морфологічних методів

діагностики, а також раннє призначення адекватної етіотропної противірусної терапії значно підвищують шанси на виживання та зменшують ризик інвалідизації. У цьому контексті профілактика, зокрема вакцинація проти грипу та застосування превентивних противірусних стратегій у групах високого ризику, розглядається як невід'ємна складова сучасної онкологічної практики. Отже, управління герпесвірусними інфекціями в онкологічних хворих вимагає комплексного та мультидисциплінарного підходу, що поєднує патогенетичне розуміння, клінічну пильність і своєчасні терапевтичні втручання.

Таким чином, реактивація латентних герпесвірусних інфекцій у пацієнтів із злоякісними новоутвореннями є закономірним наслідком імуносупресії, зумовленої як самим пухлинним процесом, так і проведенням неoad'ювантної хіміо- та хіміопроменевої терапії. Найчастіше клінічні прояви включають оральний мукозит, дисеміновані інфекції, герпетичний енцефаліт та HSV-асоційований гепатит, які істотно підвищують летальність та знижують ефективність протипухлинного лікування.

Водночас, клінічний перебіг реактивацій герпесвірусів характеризується значною варіабельністю та залежить від рівня імуносупресії, типу терапевтичного впливу та супутніх факторів ризику. Найбільш вразливою групою є пацієнти після трансплантацій і комбінованих режимів лікування, у яких герпесвірусні інфекції часто набувають генералізованого та дисемінованого характеру та асоціюються з високою летальністю. Слід зазначити, що переконливих доказів ефективності рутинної противірусної профілактики герпесвірусних інфекцій при гострих лейкозах поки що немає.

Тому ефективне управління ризиками реактивації герпесвірусів потребує системного підходу, що включає передтерапевтичний скринінг, ретельний моніторинг, своєчасну молекулярну діагностику та раннє призначення противірусної терапії. Важливою складовою профілактики є також вакцинація проти вірусних інфекцій у групах високого ризику. Такий комплексний підхід дозволяє знизити інфекційну захворюваність, запобігти

перериванню протипухлинної терапії та покращити загальні прогностичні результати в онкологічній практиці.

Матеріали даного розділу наведені у наступних статтях [166, 167].

## РОЗДІЛ 2

### ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Організація досліджень

Дослідження було проведено на клінічній базі медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна – Комунальне некомерційне підприємство Харківської обласної ради «Обласний центр онкології» в рамках науково-дослідної теми кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології: «Вивчення ролі імунних, аутоімунних та метаболічних розладів у патогенезі та наслідках інфекційного процесу, що викликаний бактеріями, вірусами, вірусно-бактеріальними асоціаціями при гострому, затяжному та хронічному перебігу хвороби та удосконалення тактики лікування», державна реєстрація №0123U105022. Дизайн дослідження погоджено з Комісією з питань біоетики медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна (протокол №3 від 13.12.2023 року) із висновком про відповідність до вимог морально-етичних норм біоетики згідно правилам ICH/GCP, Гельсінської декларації прав людини (1964) [169], Конвенції Ради Європи по правах людини і біомедицини (1997), а також чинним законодавством України (рис. 2.1).

В ретроспективне дослідження було включено дані 132 жінок ІА та ІІВ стадії ( $T_{1-3}N_{0-3}M_0$  стадії) HER2-негативним РГЗ, що знаходились на лікуванні у 2021-2024 рр. у Комунальному некомерційному підприємстві Харківської обласної ради «Обласний центр онкології». Включення пацієнток до програми обстеження та лікування проводилося після підтвердження діагнозу РГЗ. У пацієнток вивчали дані первинної медичної документації, результати комп'ютерних та магнітно-резонансних томографій, ультразвукових досліджень, дані патогістологічних, імуногістохімічних, серологічних та молекулярно-генетичних досліджень, результати кліко-лабораторних та біохімічних аналізів крові та коагулограми.

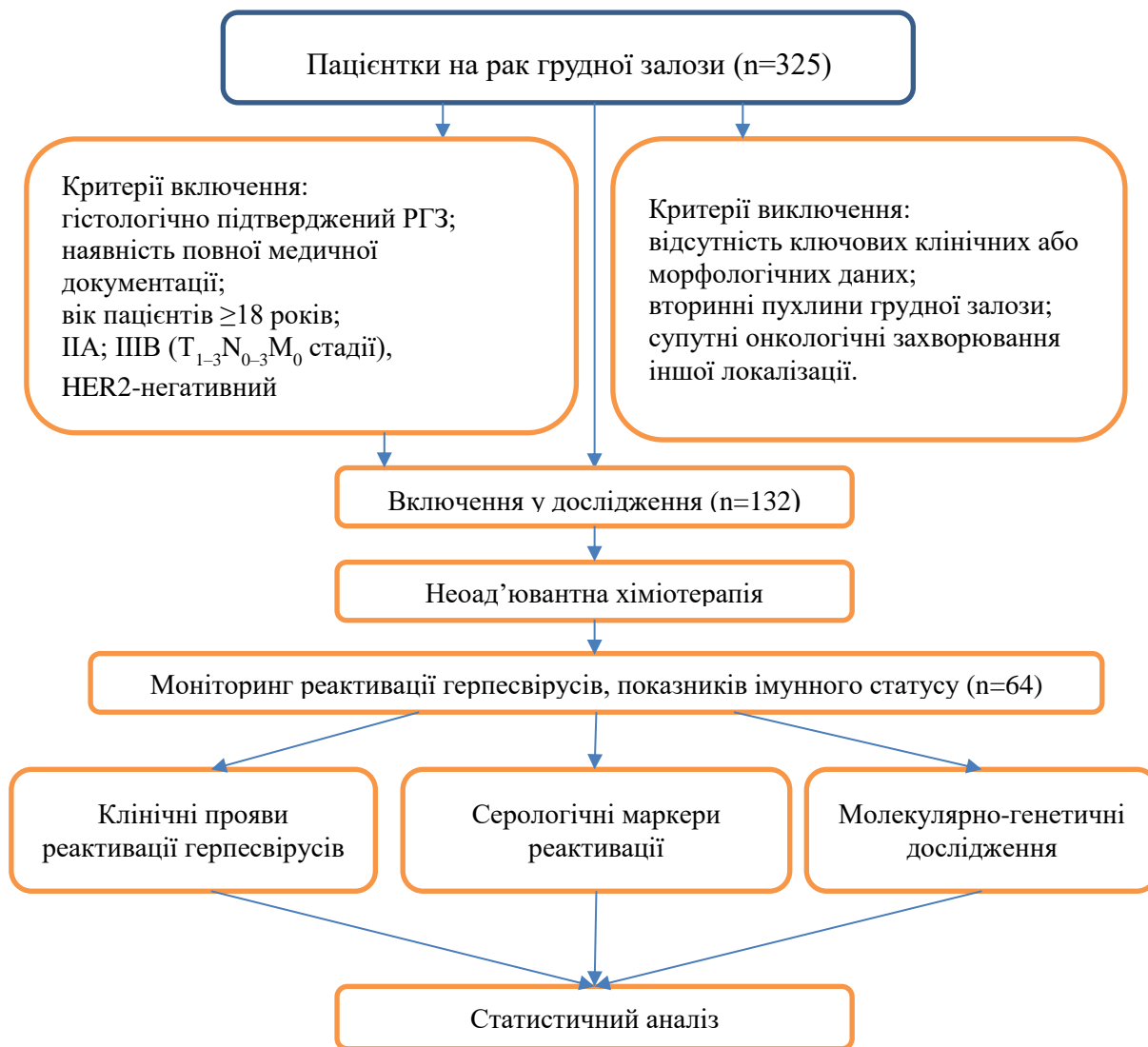


Рис. 2.1. Дизайн дослідження

Пацієнткам, згідно стандартів, було призначено курс передопераційної хіміотерапії за схемою АС (циклофосфамід 600 мг/м<sup>2</sup> у 1-й день, доксірубіцин 60 мг/м<sup>2</sup> у 1-й день, кожні 2-3 тижні, 4 цикли), потім паклітаксел 80 мг/м<sup>2</sup> щотижня 12 введень).

Метою дослідження була оцінка клінічних, імуногістохімічних, молекулярно-біологічних даних перебігу РГЗ, а також визначення факторів, що впливають на прогноз, виживаність або ефективність лікування. Окремими завданням дослідження було вивчення частоти та клінічного значення реактивації герпесвірусних інфекцій у даної категорії хворих та оцінка їх впливу на перебіг основного захворювання та лікування.

Контрольну групу порівняння склали 20 клінічно здорових молодих особи без наявних ознак гострого та хронічного процесу, середній вік складав – 23,6±3,1 роки.

*Реактивацію герпесвірусів визначали на підставі:*

- клінічних проявів (рецидивуючий герпес labialis, genitalis, оперізувальний лишай, лейкоплакія, стоматит, генералізована герпесвірусна інфекція);
- лабораторних даних:
  - ✓ серологічні маркери (підвищення титрів IgG або поява IgM до HSV-1/2, VZV, CMV, IgG NA, VCA, EA до EBV, HHV-6);
  - ✓ наявність реплікативної активності герпесвірусів (виявлення ДНК методом ПЛР) у крові та інших біологічних середовищах (за наявності даних);
  - ✓ записів про призначення противірусної терапії в період проведення неoad'ювантної хіміотерапії.

*Критерії виключення із дослідження:*

- ✓ наявність ВІЛ-інфекції або СНІДу;
- ✓ наявність тяжкої супутньої хронічної патології серцево-судинної, нервової або сечовидільної систем, декомпенсованого цукрового діабету, автоімунних захворювань;
- ✓ генетичні захворювання.

## **2.2. Методи досліджень**

Обстеження пацієнтів на РГЗ передбачало детальне вивчення анамнезу життя (зокрема відомостей щодо наявності онкологічних захворювань у родичів), наявності супутньої соматичної патології та перенесених захворювань, впливу побутових і професійних шкідливостей, а також можливих генетичних факторів.

Загальне клінічне обстеження проводили з акцентом на локалізацію патологічного процесу, стан периферичних лімфатичних вузлів, органів грудної та черевної порожнин, а також показники діяльності серцево-судинної системи (частоту пульсу, рівень артеріального тиску, результати аускультативної серця). Оцінювали температуру тіла, дані ультразвукового дослідження, комп'ютерної томографії та рентгенографії.

Крім того, під час первинного огляду оцінювали стан свідомості, особливості вищої нервової діяльності та психоемоційної сфери пацієнтів. За необхідності призначали консультації профільних суміжних спеціалістів: терапевта, невролога, ендокринолога та ін.

### **2.2.1. Лабораторні методи дослідження**

Усім пацієнткам на РГЗ при госпіталізації до хіміотерапевтичного відділення та призначення лікування проводили рутинні загально-клінічні дослідження крові, біохімічні дослідження (визначення вмісту глюкози, активності трансаміназ, коагулограми, протеїнограми, креатиніну, сечовини та ін), сечі.

Матеріалом для дослідження була сироватка хворих на РГЗ, яка була отримана при надходженні пацієнток до стаціонару при кожній госпіталізації для проведення неoad'ювантної хіміотерапії. Забір крові для досліджень проводився натще з ліктьової вени у кількості 10 мл у стерильну пробірку.

Дослідження загального клінічного аналізу крові базувалося на визначенні параметрів кількості лейкоцитів, еритроцитів, концентрації гемоглобіну, гематокриту, еритроцитарних індексів (середній об'єм еритроцитів, середній вміст гемоглобіну у еритроциті, середньої концентрації гемоглобіну у еритроциті, ширині розподілу еритроцитів), кількості тромбоцитів, тромбокриту, тромбоцитарних індексів (середній об'єм тромбоцитів, ширина розподілу тромбоцитів за об'ємом), лейкоцитарної

формули (нейтрофільні гранулоцити, лімфоцити, моноцити, еозинофіли, базофіли) на аналізаторі Sysmex XT-2000i (Японія).

Дослідження рівня глюкози у венозній крові проводилося гексокіназним методом на аналізаторі Cobas 6000 (Roche Diagnostics, Швейцарія).

Дослідження біохімічних показників проводилося за результатами визначення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), загального білірубину кінетичним методом; гамма-глутаматтрансферази (ГГТ) – ферментативно-колориметричним методом на аналізаторі Cobas 6000 (Roche Diagnostics, Швейцарія).

Вміст альбуміну визначався колориметричним методом на аналізаторі Cobas 6000 (Roche Diagnostics, Швейцарія).

Визначення концентрації креатиніну та сечовини проводилось на аналізаторі Cobas 6000 (Roche Diagnostics, Швейцарія) кінетичним методом.

Показники коагулограми: протромбіновий час (ПЧ), протромбіновий індекс (ПТІ), міжнародне нормалізоване відношення (МНВ), тромбіновий час (ТЧ), активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ), фібриноген визначалися на аналізаторі «Sysmex CA 1500» (Японія).

Клінічні, біохімічні, імунологічні та інструментальні дослідження проводилися на базі лабораторій «Обласний центр онкології» (ліцензія МОЗ України № 01-0112/2021 від 21.10.2021 р.), у лабораторії «Synevo» (ліцензія МОЗ України № 013877 від 12.02.2018 р., акредитація №30016 від 16.03.2025 р.), серологічні дослідження – у лабораторії «Аналітика» (ліцензія МОЗ України № 554074 від 20.05.2010 р.).

### **2.2.2. Імунологічні, серологічні та молекулярно-генетичні методи дослідження**

#### *Імунологічне дослідження.*

Дослідження популяційного і субпопуляційного складу лімфоцитів периферичної крові проводилось за характеристиками фенотипів лімфоцитів, яке включало визначення експресії маркерів клітинної належності, маркерів

диференціювання та активації лімфоцитів. Аналіз проводили за допомогою методу прямої імуофлуоресценції з використанням моноклональних антитіл («Becton Dickinson», «Becton Coulter», США), кон'югованих із різними флуоресцентними барвниками (FITC, APC, PE). Для контролю неспецифічного зв'язування лімфоцитів з флуорохромами в першу пробірку (контрольну) вносили 20 мкл моноклональних антитіл, специфічних до IgG1/IgG2. У наступні пробірки (дослідні) вносили по 20 мкл відповідних моноклональних антитіл, кон'югованих з флуоресцентними барвниками або їх комбінацій («Becton Dickinson», США):

– CD3<sup>+</sup> FITC, CD20<sup>+</sup> APC, CD4<sup>+</sup> PE, CD8<sup>+</sup> APC, CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> PE (для дослідження Т-, В-лімфоцитів, НКК; – CD3 – білковий комплекс і Т-клітинний корецептор, що бере участь в активації як цитотоксичних Т-клітин (CD8<sup>+</sup> наївні Т-клітини), так і Т-хелперних клітин (CD4<sup>+</sup> наївні Т-клітини), використано для оцінки загальної кількості Т-лімфоцитів; – CD20<sup>+</sup> – білок, який експресується на поверхні В-клітин); – CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> – фенотип, що характеризує НКК; CD4 PE, CD25 FITC (супресорні клітини лімфоїдного походження).

У кожному з пробірок вносили по 100 мкл гепаринізованої крові. У дослідні пробірки вносили по 5 мкл відповідних моноклональних антитіл, що зазначені вище. Зразки перемішували та інкубували в темряві протягом 30 хв при температурі 20–25<sup>0</sup> С. Для лізису еритроцитів у кожному пробірку додавали 2 мл гіпотонічного розчину, перемішували та інкубували у темряві 10 хв при температурі 20–25<sup>0</sup> С. Лейкоцити осаджували центрифугуванням при 1000 об/хв протягом 10 хв. Відмивали клітинний осад в 2 мл забуференого фізіологічного розчину центрифугуванням протягом 10 хв при 1000 об/хв. Потім до осаду додавали 400 мкл забуференого фізіологічного розчину та одразу проводили аналіз зразків або проводили фіксацію клітин додаванням 400 мкл 0,4% розчину формальдегіду, ретельно перемішували і зберігали при температурі 2–8<sup>0</sup> С до аналізу (але не більше 24 год). Аналіз зразків проводили

на проточному цитофлуориметрі FACSCalibur («Becton Dickinson», США) за допомогою програми CellQuest-PRO («Becton Dickinson», США).

Для дослідження вмісту Ig класів А, М, G в сироватці крові застосовували метод простої радіальної імунодифузії в гелі [155]. Концентрацію ЦК в крові визначали концентрації по Діжону [155, 156].

Фагоцитарну активність лейкоцитів периферичної крові визначали за їх здатністю до поглинання бактерій *Staphylococcus aureus* (штам 209) [156]. Для цього 1 мл клітинної суспензії з концентрацією  $10^7$  клітин/мл змішували з 1 мл бактеріальної суспензії концентрацією  $10^9$  клітин/мл у розчині Хенкса. Отриману суміш інкубували протягом 30 хвилин при температурі  $37^0\text{C}$  за умов постійного перемішування. Після інкубації готували мазки на предметних скельцях і фарбували їх за методом Романовського–Гімзи. У мікропрепаратах підраховували 200 клітин, визначаючи кількість фагоцитуючих клітин (фагоцитарний індекс – ФІ) та середню кількість бактерій, поглинутих однією клітиною (фагоцитарне число – ФЧ).

Ефективність фагоцитозу опсонізованих бактерій оцінювали аналогічним способом. Опсонізацію проводили у розчині Хенкса, що містив 20% термоактивної сироватки хворих (автосироватки) або сироватки здорових донорів (пул із 3–5 осіб) протягом 30 хв при  $37^0\text{C}$ .

Бактерицидну здатність – біоцидність (БЦ) – фагоцитів оцінювали за методом S. Nielsen [156]. Після 30-хвилинної інкубації лейкоцитів із *S. aureus* (штам 209) (суміші 1 мл лейкоцитів у концентрації  $10^7$  і 1 мл суспензії бактерій у концентрації  $10^9$  в розчині Хенкса) непоглинені бактерії відмивали центрифугуванням при 1500 об/хв протягом 10 хв. Число поглинених, але живих стафілококів визначали після висіву лізату клітин методом Гольда в чашці Петрі з м'ясопептонним агаром. Лізис лейкоцитів проводили шляхом додавання 3-кратного об'єму води.

Проліферативну активність лімфоцитів крові оцінювали за рівнем спонтанної й ІЛ-2 індукованої бласттрансформації клітин у культурі *in vitro* (РБТЛ) [155, 156]. Інтенсивність проліферації клітин оцінювали морфологічно

за відсотком формованих бластних форм. Клітини культивували 72 години в повному середовищі RPMI-1640, що містило 20 % ембріональної телячої сироватки, в атмосфері 5% CO<sub>2</sub>; ІЛ-2 вносили в культуральне середовище в дозі 200 МО/мл.

Киснезалежну метаболічну активність фагоцитів досліджували за допомогою НСТ-тесту у спонтанному та індукованому варіантах (із використанням суспензії зимозану) відповідно до рекомендацій Е. У. Пастера [157].

#### *Серологічне дослідження.*

Дослідження реактивації герпесвірусів базувалося на визначенні титрів імуноглобулінів М та G (IgM, IgG) до HSV-1/2; VZV; CMV; специфічних маркерів IgG NA, VCA, EA до EBV; HHV-6.

Визначення IgM та IgG до HSV-1/2, VZV, CMV, HHV-6 проводили імуноферментним методом (eІФА, ELISA) на аналізаторі BioPlex 2200, TC BioRad (США) згідно рекомендацій, що додаються до стандартного набору реактивів EUROIMMUN (Німеччина). Досліджуваним матеріалом була сироватка крові хворих. Специфічними реагентами являлися очищені антигени ВПГ 1-2 типу, VZV, CMV, HHV-6, що були іммобілізовані на поверхні лунок планшета. На першій стадії дослідження контрольні та досліджувані зразки інкубували в лунках планшета з іммобілізованими антигенами. Імуноглобуліни класу IgM та IgG зв'язувались з іммобілізованими антигенами. Незв'язаний матеріал видаляли п'ятиразовим відмиванням лунок. Зв'язані антитіла IgM та IgG виявляли при інкубації з кон'югатом антитіл до IgG та IgM з пероксидазою хрому. Після другої відмивки кількість зв'язаного кон'югату визначалася кольоровою реакцією з використанням субстрату пероксидази – перекису водню і хромогену – тетраметилбензидину.

Зупинка реакції наступала із додаванням стоп-реагенту (розчину сірчаної кислоти) і подальшим визначенням оптичної щільності розчину у двохвильовому режимі: при 450 нм (основний фільтр) та 640 нм (референс-

фільтр). Інтенсивність жовтого забарвлення була пропорційною концентрації IgM та IgG в зразках, що аналізувалися. Для оцінки результатів аналізу обчислювався контрольний рівень оптичної щільності ОЩкрит : для виявлення Ig M -  $\text{ОЩкрит} = \text{ОЩсерК-} + 0,20$  для виявлення IgG -  $\text{ОЩкрит} = \text{ОЩсерК-} + 0,10$  де ОЩсерК – середнє арифметичне значення оптичної щільності в лунках з негативним контролем. Для виявлення IgM – позитивним вважався результат, якщо значення ОЩ у відповідній лунці було рівно або перевищувало ОЩкрит. Результат аналізу вважали від’ємний, якщо значення ОЩ у відповідній лунці було рівним або нижчим  $0,8 \times \text{ОЩкрит}$ . Для виявлення IgG - позитивним вважали результат, якщо значення ОЩ у відповідній лунці було рівно або перевищувало ОЩкрит, а від’ємним, якщо значення ОЩ у відповідній лунці було нижче ОЩкрит.

Специфічні противірусні антитіла (VCA-IgM, EA-IgM і EBNA-IgG) в сироватці крові визначали методом твердофазного імуоферментного аналізу (тІФА, ELISA) наборами виробництва «IBL» (Німеччина) згідно з наведеними інструкціями.

#### *Молекулярно-генетичні дослідження.*

Для підтвердження реактивації герпесвірусів використовували молекулярно-генетичний метод дослідження – визначення фрагментів вірусної ДНК за допомогою полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) із застосуванням набору реагентів «AmpliSensHSV-typing-FER». Виявлення і типування ДНК відбувалося шляхом ампліфікації специфічного фрагмента ДНК даних мікроорганізмів методом ПЛР з гібридизаційно-флуоресцентною детекцією продуктів ампліфікації. Матеріалом для проведення ПЛР служили зразки ДНК, що були отримані шляхом екстракції ДНК із слини і цільної крові. Дана процедура включала в себе три етапи: екстракцію (виділення) ДНК із зразків забраного клінічного матеріалу, ампліфікацію фрагмента ДНК мікроорганізму і гібридизаційно-флуоресцентну детекцію за допомогою флуоресцентного ПЛР-детектора (після завершення ПЛР).

Для проведення ПЛР використовували виділену ДНК герпесвірусів

лейкоцитів цільної крові, для чого проводився забір цільної крові в кількості 2 мл, яка поміщалася в пробірку з 0,1 мл 6% ЕДТА (250 мкл). Підготовлену таким чином кров поміщали в мікропробірку типу «Епендорф» і додавали 1 мл розчину гемолітину. Пробу перемішували на вортексі та інкубували протягом 10 хвилин при кімнатній температурі. Потім пробу центрифугували 3 хвилини при 6000 об/хв. Надалі надосадову рідину відбирали, не зачіпаючи осаду. До осаду додавали 0,5 мл гемолітину, перемішували на вортексі, інкубували протягом 5 хвилин і центрифугували протягом 3 хвилин при 6000 об/хв. Надосадову рідину повторно відбирали, не зачіпаючи осаду і відмивали лейкоцити гемолітином. До отриманого осаду лейкоцитарної маси додавали 100 мкл розчину цитолізіна, збовтували на вортексі та інкубували в термостаті протягом 30 хвилин при + 60° С, потім протягом 20 хвилин – при + 95° С. Після закінчення інкубації пробірки центрифугували протягом 1 хвилини при 12000 об/хв.

### **2.2.3. Статистичні методи**

Аналіз даних проводився за допомогою IBM SPSS Statistics for Windows програмне забезпечення для статистичного аналізу версії 22. Відмінності оцінювали за допомогою точного критерію Фішера та Пірсона  $\chi^2$ -квадрат за потреби для категоріальних змінних і t-критерієм Стьюдента для безперервних змінних. Кореляції були розраховані за допомогою коефіцієнта кореляції Пірсона. Різницю вважали статистично значущою при  $p < 0,05$ .

Для кожного варіаційного ряду розраховували середню арифметичну (M), середнє квадратичне відхилення ( $\sigma$ ), середню помилку середньої арифметичної (m). Також використовувалися методи параметричної й непараметричної статистики.

Розрахунки кореляцій виконано за Пірсоном та Кендалом. Позитивне значення коефіцієнта кореляції вказувало на прямий зв'язок між ознаками, тобто зростання числових величин однієї ознаки супроводжувалося підвищенням числових величин іншої. Негативне значення коефіцієнта вказувало

на зворотну залежність, коли числові величини другої ознаки зменшувалися зі зростанням значень першої. Оцінку сили кореляції виконували згідно до наступної схеми: від 0 до 0,1 – кореляційний зв'язок відсутній; від 0,2 до 0,3 – слабкий; від 0,4 до 0,6 – помірний; від 0,7 до 1,0 – виражений.

## РОЗДІЛ 3

### КЛІНІКО-ПАТОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТОК НА РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ

#### 3.1. Характеристика пацієнток, що увійшли в дослідження

Для виконання поставленої мети та завдань в ретроспективне дослідження було включено дані 132 пацієнток на локалізований РГЗ, що знаходилися на лікуванні у Комунальному некомерційному підприємству Харківської обласної ради «Обласний центр онкології» протягом 2021-2024 років.

В дослідження було включено дані жінок ІА та ІІВ стадії ( $T_{1-3}N_{0-3}M_0$  стадії) РГЗ, з HER-2 (Human Epidermal growth factor Receptor 2) негативним статусом. Включення пацієнток до програми обстеження та лікування проводилося після підтвердження діагнозу РГЗ. Пацієнткам, згідно стандартів, було призначено курс передопераційної (неoad'ювантної) хіміотерапії за схемою AC (циклофосфамід 600 мг/м<sup>2</sup> у 1-й день, доксірубіцин 60 мг/м<sup>2</sup> у 1-й день, кожні 2-3 тижні, 4 цикли, потім паклітаксел 80 мг/м<sup>2</sup> щотижня 12 введень). Слід зазначити, що у шлюбі перебували 92 (69,7%) пацієнток, мали дітей – 101 (76,5%) пацієнтка.

Аналіз результатів дослідження базувався на даних медичних карт кожної пацієнтки, що дозволило визначити клінічні та патологічні характеристики РГЗ (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Клінічні та патологічні характеристики досліджуваної групи (n=132)

Показник	Маркер	Кількість (абс., %)
Гістологічний тип	Інвазивна протокова карцинома (ІПК)	112 (84,5%)
	Інвазивна лобулярна карцинома (ІЛК)	20 (15,5%)

Продовження табл. 3.1

Локація РГЗ	Ліва ГЗ	54 (40,9%)
	Права ГЗ	78 (59,1%)
Статус рецепторів гормонів	Позитивний	126 (95,5%)
	Негативний	–
HER2-статус	Позитивний	–
	Негативний	132 (100%)
HR-/HER2-	Triple negative	23 (17,4%)
Ступінь злоякисності	G <sub>1</sub>	23 (17,4%)
	G <sub>2</sub>	78 (59,1%)
	G <sub>3</sub>	31 (23,5%)
Розмір пухлини	T <sub>1</sub>	5 (3,8%)
	T <sub>2</sub>	86 (65,2%)
	T <sub>3</sub>	41 (31%)
	T <sub>4</sub>	–
Лімфатичні вузли	N <sub>0</sub>	37 (28%)
	N <sub>1</sub>	57 (43,2%)
	N <sub>2</sub>	26 (19,7%)
	N <sub>3</sub>	12 (9,1%)

Примітки: ІПК – інвазивна протокова карцинома; ІЛК – інвазивна лобулярна карцинома; HER2 – рецептор 2 епідермального фактору росту людини; G – ступінь злоякисності; T (tumor) – пухлина; N (nodus) – вузол.

Аналіз клінічної та патологічної характеристики хворих, що були включені у дослідження (табл. 3.1) виявив наявність ІПК у 112 (84,5%) хворих, ІЛК була виявлена у 20 (15,5%) пацієток. Локалізація процесу домінувала у правій молочній залозі – 78 (59,1%), тоді як у лівій залозі пухлина була виявлена у 54 (40,9%) пацієток.

Слід зазначити, що HR-/HER2- (Triple negative) була виявлена 23 (17,4%) пацієток. Більшість пацієток мали ступінь злоякисності G<sub>2</sub> – 78 (59,1%),

розмір пухлини T<sub>2</sub> – 86 (65,2%) та ураження лімфатичних вузлів N<sub>1</sub> у 57 (43,2%).

Вікова характеристика хворих, що були включені у дослідження представлена у таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Розподіл хворих на РГЗ за віком (n=132)

Пацієнтки	Вік хворих, років					
	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71 та >
Абсолютна кількість (n=132)	6	19	37	37	25	8
відносна, %	4,6	14,4	28	28	18,9	6,1

Середній вік пацієнток склав 45,8±12,4 роки (діапазон 21–71 років), 6 (4,6%) пацієнток були у віковому діапазоні від 21-30 років, 8 (6,1%) пацієнток були старше 71 року (таблиця 3.2). Домінуючу частину склали пацієнтки у віковій градації 41-50 та 51-60 років – 28% (37 хворих) відповідно.

### **3.2. Характеристика лабораторних показників та клінічних проявів у хворих на РГЗ при проведенні НАХТ**

Оцінка основних біохімічних та лабораторних показників у хворих на РГЗ проводилася у динаміці НАХТ (при проведенні кожного курсу терапії).

В дослідження були включено наступні показники: рівень гемоглобіну, еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів, нейтрофілів, лімфоцитів, загального білірубину, аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, гамма-глутамілтрансферази, загального білка, показники коагулограми, рівень креатиніну, показники коагулограми (протромбіновий час, протромбіновий індекс, міжнародне нормалізоване відношення, тромбіновий час, активований частковий тромбопластиновий час).

Слід зазначити, що при проведенні НАХТ у хворих на РГЗ у 88 пацієнток (66,7%) відзначалися прояви анемії, при чому легкого ступеню (зі зниженням рівня гемоглобіну до 90 г/л) – у 78 осіб (59,1%); середнього ступеню (від 89–70 г/л) у 7,6% (10 хворих) (рис. 3.1).

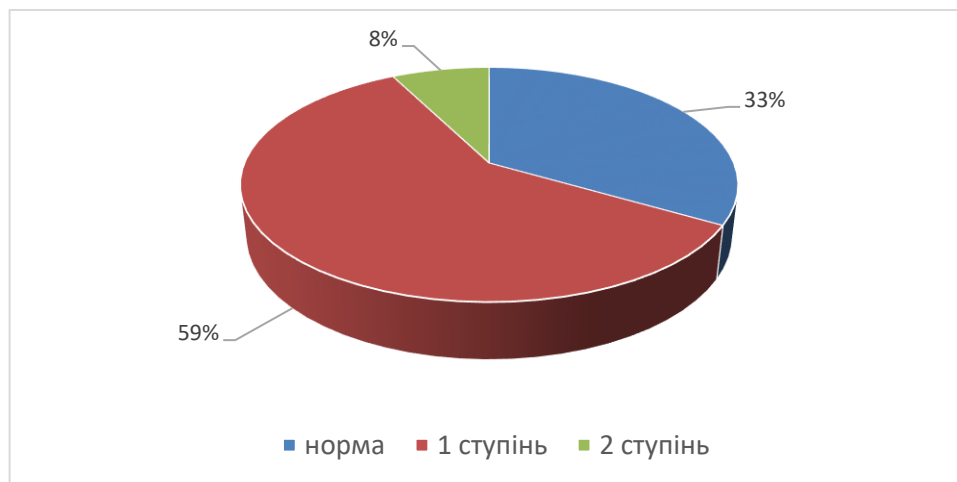


Рис. 3.1 Частота проявів анемії у хворих на РГЗ при проведенні НАХТ

Дослідження кількості еритроцитів при динамічному спостереженні у хворих на РГЗ виявило їх зниження у 57 хворих (43,2%), однак вірогідних відмінностей з контрольними показниками вірогідних відмінностей не було виявлено ( $p < 0,05$ ).

На тлі проведення НАХТ прояви нейтропенії легкого ступеню зі зменшенням абсолютної кількості нейтрофілів ( $1,5-1,0 \times 10^9/\text{л}$ ) були виявлені у 77 пацієнток (58,3%), помірного ступеню ( $0,99-0,5 \times 10^9/\text{л}$ ) було виявлено у 35 пацієнток (26,5%) (рис. 3.2).

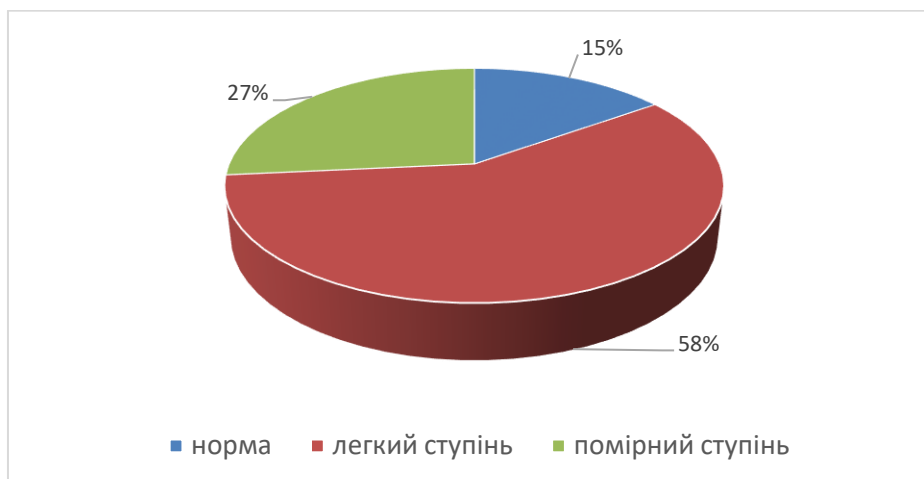


Рис. 3.2 Частота проявів нейтропенії у хворих на РГЗ при проведенні НАХТ

Це, звісно, підтверджувало токсичний вплив компонентів НАХТ на функцію кісткового мозку.

При дослідженні рівнів тромбоцитів було встановлено, що тромбоцитопенія реєструвалася у 10 хворих (7,6%), тромбоцитоз у 48 хворих (36,4%) та у 74 хворих (56,0%) на РГЗ рівень тромбоцитів залишався у межах нормальних значень (рис. 3.3).

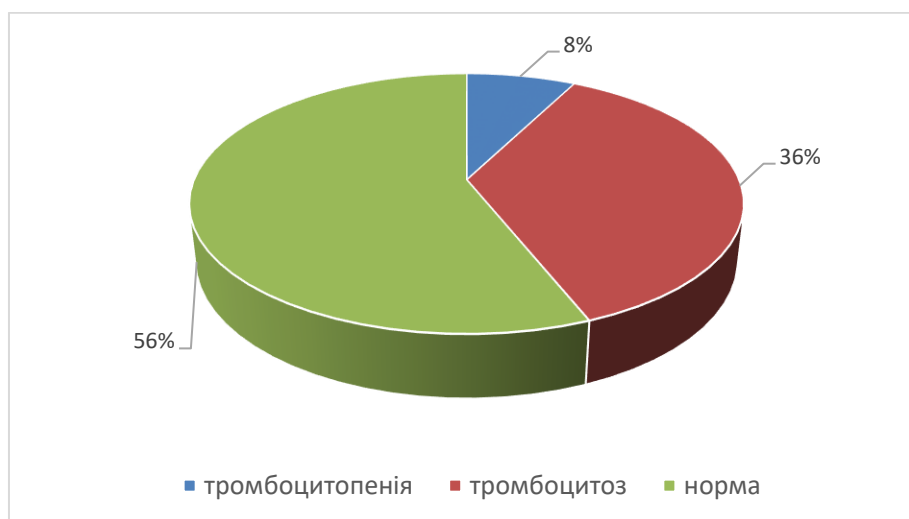


Рис. 3.3 Вміст тромбоцитів у хворих на РГЗ при проведенні НАХТ

Слід зазначити, що дослідження вмісту лімфоцитів дозволило виявити прояви лімфоцитозу у 56 хворих (42,4%), прояви лімфопенії у 14 хворих (10,6%), тоді як у 62 хворих (47%) рівень лімфоцитів залишався в межах нормальних значень (рис. 3.4).

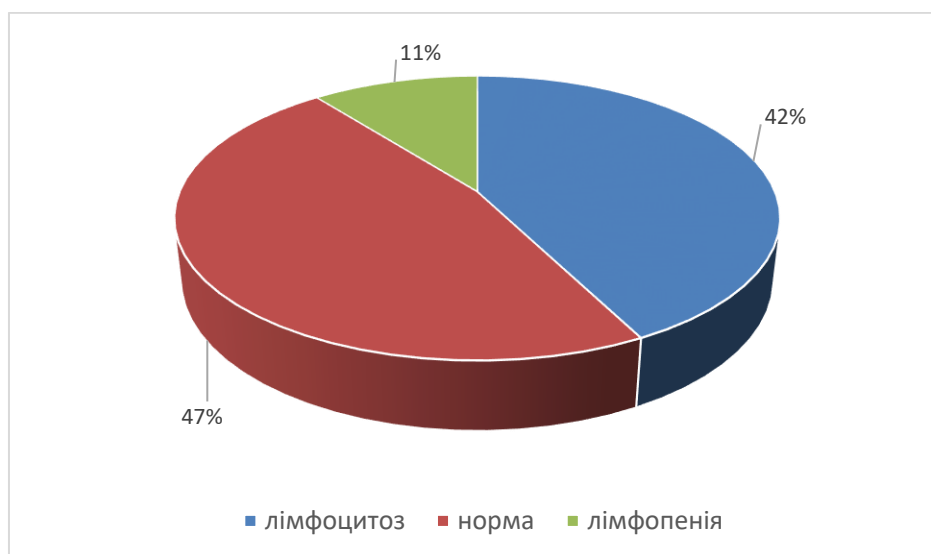


Рис. 3.4. Вміст лімфоцитів у хворих на РГЗ при проведенні НАХТ

Ознаки гепатотоксичності при проведенні НАХТ, були асоційовані з підвищенням рівнів печінкових трансамінз та загального білірубіну (рис. 3.5).

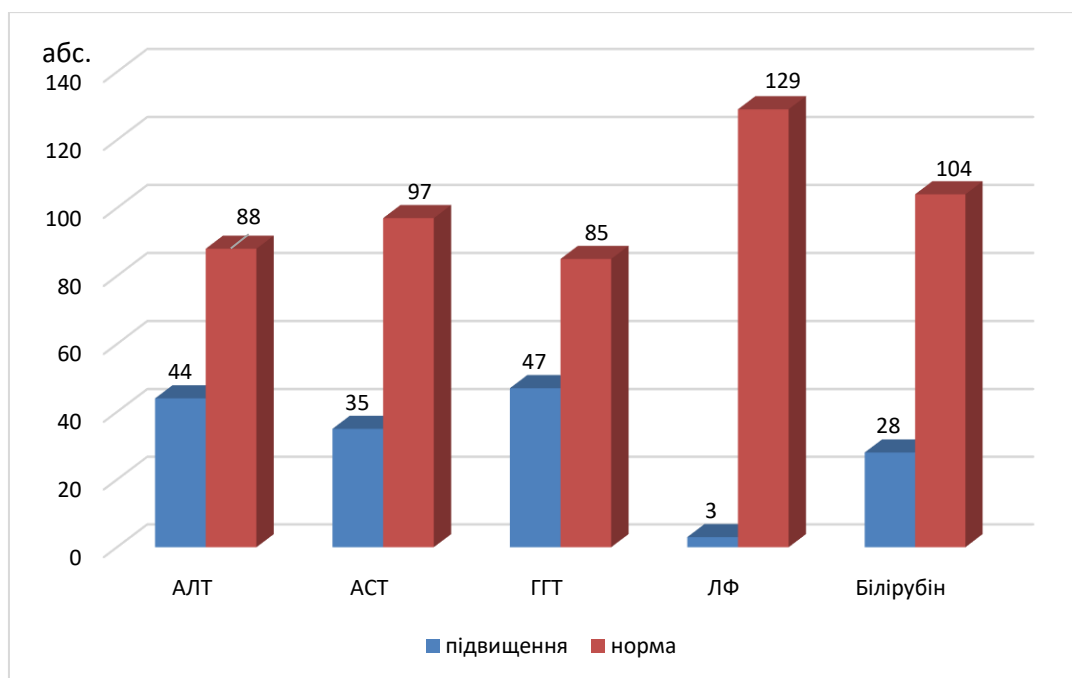


Рис. 3.5. Біохімічні показники хворих на РГЗ при проведенні НАХТ

Так, підвищення рівнів АЛТ у хворих на РГЗ при проведенні НАХТ відзначалося у 44 хворих (33,3%), що свідчило про наявність мезенхімально-запальних процесів у печінці. Серед дослідженої категорії хворих підвищення вмісту АСТ було зареєстровано у 35 хворих (26,5%), тоді як нормальні рівні даного показнику зберігалися у 97 хворих (73,5%). Підвищення рівнів гамма-глутамілтрансферази (ГГТ) у досліджуваної групи пацієток було зареєстровано у 47 осіб (35,6%), що свідчило про токсичний вплив НАХТ на клітини печінки, який є досить частим явищем і, зазвичай, відображає гепатобіліарну токсичність або адаптаційну реакцію печінки. Вміст лужної фосфатази (ЛФ) був підвищений лише у 3 пацієнтів (2,3%) досліджуваної групи, тоді як у 97,7% він залишався у межах нормальних значень. У 28 хворих (21,2%) відзначалися явища гіпербілірубінемії.

Прояви гіпоальбумінемії були зареєстровані у 26 пацієток (19,7%), що пов'язано з пригніченням синтезу білків на тлі гепатотоксичності хіміотерапевтичних препаратів.

Підвищення вмісту креатиніну було зареєстровано у 4 осіб (3%) досліджуваної групи, що асоціювалось з нефротоксичною дією препаратів.

Дослідження показників коагулограми дозволило виявити прояви синдрому гіперкоагуляції, що виявлялися зниженням протромбінового часу (ПЧ) у 21,2% (28 пацієток), підвищенням показників протромбінового індексу (ПІ) у 31,8% (42 пацієток), зниженням активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ) у 27,3% (36 пацієток).

Клінічні ознаки побічних ефектів включали системні, шлунково-кишкові, дерматологічні та неврологічні симптоми, артро-, міалгію та токсичне ураження ока (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Клінічні симптоми та сайд-ефекти у хворих на РГЗ при НАХТ (абс., %)

Клінічні симптоми		Абсолютна кількість (n=132)	Відсотки (%)
Системні симптоми	лихоманка	19	14,4
	загальна слабкість	98	74,2
	порушення сну	26	19,7
Токсичне ураження шлунково-кишкового тракту	втрата апетиту	102	77,3
	нудота	112	84,8
	блювота	79	59,8
	діарея	44	33,3
	закрепи	45	34,1
	мукозит	66	50
Токсичне ураження шкіри	стоматит	58	43,9
	шкірна реакція руки/стопи	21	15,9
	ураження нігтів	58	43,9
	алопеція	128	96,9
	алергічні прояви	22	16,6
	периферичні набряки	3	2,3

Токсичне ураження нервової системи	периферична нейропатія	31	23,5
Артро-, міалгія	артралгія	7	5,3
	міалгія	9	6,8
Токсичне ураження очей	посилене сльозовиділення	11	8,3
	нечіткість зору	14	10,6

У хворих на РГЗ, які отримували НАХТ відзначалася висока частота розвитку клінічних симптомів та побічних ефектів різного ступеня вираженості.

Серед системних проявів найчастіше спостерігалася загальна слабкість – у 98 (74,2%) пацієнток. Порушення сну було виявлено у 26 (19,7%) випадках, тоді як лихоманка – у 19 (14,4%) хворих.

Ознаки токсичного ураження шлунково-кишкового тракту були одними з найбільш поширених. Нудота відзначалася у 112 (84,8%) пацієнток, втрата апетиту – у 102 (77,3%), блювання – у 79 (59,8%). Мукозит діагностовано у 66 (50,0%) хворих, ознаки стоматиту виявлено у 58 (43,9%) хворих. Діарея та закрепи спостерігалися з приблизно однаковою частотою – у 44 (33,3%) та 45 (34,1%) випадках відповідно.

Серед проявів токсичного ураження шкіри найчастіше спостерігалася алопеція – у 128 (96,9%) пацієнток. Ураження нігтів було зареєстровано у 58 (43,9%) випадках, шкірна реакція типу «рука–стопа» – у 21 (15,9%), алергічні прояви – у 22 (16,6%), периферичні набряки – у 3 (2,3%) хворих.

Токсичне ураження нервової системи проявлялося розвитком периферичної нейропатії у 31 (23,5%) пацієнтки.

Прояви артралгії та міалгії у даної категорії хворих зустрічалися відносно рідше – у 7 (5,3%) та 9 (6,8%) випадках, відповідно.

Підвищене сльозовиділення як токсичний прояв НАХТ відзначалось серед 11 (8,3%) пацієнток, нечіткість зору – у 14 (10,6%) випадках.

Таким чином, профіль токсичності НАХТ у хворих на РГЗ характеризується переважанням гастроінтестинальних та загальнотоксичних проявів, а також високою частотою дерматологічних побічних ефектів, зокрема алопеції.

## РОЗДІЛ 4

### ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗНИКІВ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ У ХВОРИХ НА РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ ПРИ ПРОВЕДЕННІ НЕОАД'ЮВАНТНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ

Багато рандомізованих контрольованих досліджень вивчали потенційні переваги, пов'язані з НАХТ, порівняно з ад'ювантною хіміотерапією для жінок з локально поширеним РГЗ, з обґрунтуванням того, що раннє впровадження системної терапії в умовах НАХТ призведе до покращення виживання [106]. Нещодавній мета-аналіз, який включав 10 досліджень із 4756 пацієнтами, повідомив, що НАХТ збільшила кількість операцій зі збереження грудей з 49 до 65% порівняно з ад'ювантною терапією [107]. У проспективному дослідженні М. Golshan та співав. (2020 р.), в якому взяли участь 634 пацієнти, повідомлено, що НАХТ збереженню грудей у 53,2% жінок з потрійним негативним РГЗ [108]. В іншому звіті зазначено, що 27% пацієнок, які підходили до мастектомії, перенесли операцію зі збереження грудей, а частота рецидивів РГЗ становила 14,3% [109]. Незважаючи на існування глибокої імунної дисрегуляції у разі поширеного метастатичного РГЗ, тепер добре відомо, що раннє захворювання також пов'язане як з локалізованою, так і системною імунною дисфункцією [110]. У разі системної імуносупресії на ранніх стадіях РГЗ відомі механізми включають зменшення кількості та/або активацію звичайних дендритних клітин, а також збільшення кількості моноцитів з M2-подібним фенотипом [158]. Саме тому постає актуальним завданням дослідження механізмів відновлення системної імунної дисрегуляції після НАХТ у хворих на РГЗ.

Дослідження даного розділу представлено характеристикою показників клітинної та гуморальної ланок імунітету у хворих на РГЗ у динаміці НАХТ.

#### 4.1. Динаміка імунологічних показників у хворих на РГЗ

Імунний статус оцінювали у 46 хворих на РГЗ віком 32–58 років. Середній вік пацієнток становив  $44,8 \pm 12,4$  року. Контрольну групу становили 20 здорових осіб без ознак патології. Системну імунну відповідь досліджували за популяційним та субклітинним станом лімфоцитів периферичної крові.

Дослідження проводилось у динаміці лікування до початку 1-го курсу (I період), після 6-го курсу (II період) НАХТ. Матеріалом для дослідження використана сироватка хворих на РГЗ. Фенотип лімфоцитів крові визначали за допомогою проточної цитометрії (FACS-Calibur, США) та моноклональних анти тіл (МАТ). Для ідентифікації на клітинах  $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ ,  $CD16^+$ ,  $CD20^+$ ,  $CD25^+$ ,  $CD8^+CD28^+$ ,  $CD8^+CD28^-$  використовували відповідні антитіла, помічені FITC (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Субпопуляційний склад лімфоцитів периферичної крові хворих у хворих на РГЗ при проведенні НАХТ ( $M \pm m$ )

Показник	I період (n=46)	II період (n=46)	Контроль (n=20)
Лейкоцити, ( $10^9/\text{л}$ )	$5,48 \pm 1,81$	$2,45 \pm 1,82$	$5,35 \pm 1,47$
Лімфоцити, ( $10^9/\text{л}$ )	$2,74 \pm 0,63$	$1,62 \pm 0,78$	$2,78 \pm 0,19$
$CD3^+$ -кл, %	$69,67 \pm 4,51$	$49,2 \pm 4,81^{1,2}$	$66,48 \pm 3,8$
$CD4^+$ -кл, %	$41,58 \pm 3,07$	$30,1 \pm 4,08^{1,2}$	$42,4 \pm 1,39$
$CD8^+$ -кл, %	$24,26 \pm 2,75$	$19,8 \pm 2,42^1$	$29,7 \pm 1,81$
$CD16^+$ -кл, %	$15,77 \pm 0,8$	$12,79 \pm 0,6^{1,2}$	$14,64 \pm 0,49$
$CD20^+$ -кл, %	$14,82 \pm 1,1$	$9,17 \pm 1,8^{1,2}$	$13,5 \pm 0,5$
$CD8^+CD28^+$ -кл, %	$15,7 \pm 1,2$	$11,4 \pm 1,8$	$14,9 \pm 0,6$
$CD8^+CD28^-$ -кл, %	$5,5 \pm 0,4$	$8,4 \pm 0,5^{1,2}$	$5,3 \pm 0,3$
$CD8^+CD28^+/CD8^+CD28^-$	$2,9 \pm 0,5$	$1,36 \pm 0,9$	$2,8 \pm 0,4$
$CD25^+$ -кл, %	$17,42 \pm 1,2$	$12,38 \pm 1,79^2$	$16,0 \pm 0,63$
Th1 (ИФ $\gamma^+$ ), %	$12,5 \pm 1,39$	$8,33 \pm 1,8$	$11,3 \pm 1,3$

Продовження таблиці 4.1

Th2 (IL-4 <sup>+</sup> ), %	11,9±1,12	6,5±2,38 <sup>1,2</sup>	12,3±1,4
Th1/Th2	1,05±1,06	1,28±1,75	0,91±1,09

Примітки: <sup>1</sup> – вірогідна різниця з показниками контрольної групи ( $p < 0,05$ ), <sup>2</sup> – вірогідна різниця з показниками II періоду ( $p < 0,05$ ).

Аналіз динаміки даних імунограми дозволив встановити, що абсолютна кількість лейкоцитів та лімфоцитів у хворих на РГЗ до проведення НАХТ не мала вірогідних відмінностей, порівняно з контрольними даними:  $5,48 \pm 1,81$  проти  $5,35 \pm 1,47 \times 10^9/\text{л}$  ( $p > 0,05$ ) та  $2,74 \pm 0,63$  проти  $2,78 \pm 0,19 \times 10^9/\text{л}$  ( $p > 0,05$ ). (рис. 4.1).

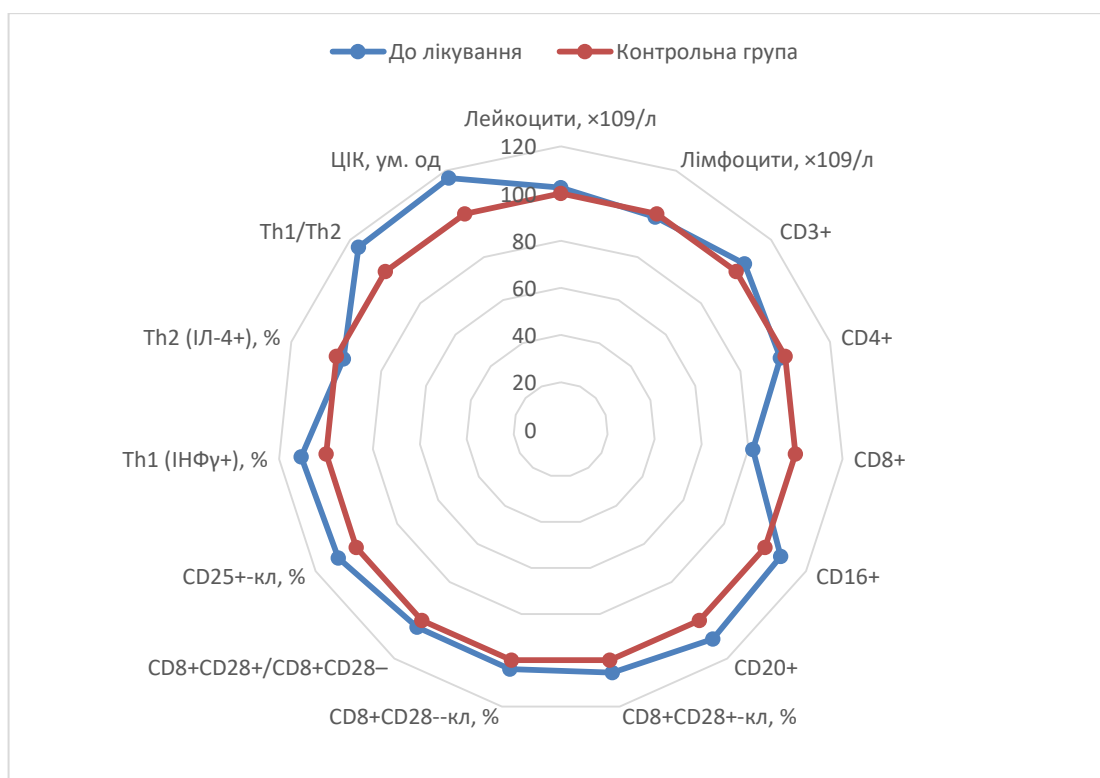


Рис. 4.1 Показники імунограми у хворих на РГЗ до проведення НАХТ

Відносний вміст показників  $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ ,  $CD16^+$ ,  $CD20^+$ ,  $CD8^+CD28^+$ ,  $CD8^+CD28^-$  та їх співвідношення  $CD8^+CD28^+/CD8^+CD28^-$ ,  $CD25^+$ , Th1 (INF $\gamma^+$ ), Th2 (IL-4<sup>+</sup>) та співвідношення Th1/Th2, вміст ЦІК, ум.од. до початку проведення НАПХТ не відрізнялися вірогідними змінами, порівняно з показниками контрольної групи ( $p > 0,05$ ).

Однак, слід зазначити, що після завершення курсу лікування у пацієнток групи спостереження визначалися виражені зміни більшості досліджуваних показників імунограми. Так, абсолютна кількість лейкоцитів та лімфоцитів у хворих на РГЗ після проведення НАХТ мала тенденцію до зниження, але вірогідними відмінностями між показниками до початку лікування та даними контрольної групи не відзначалась ( $p>0,05$ ) (рис. 4.2).

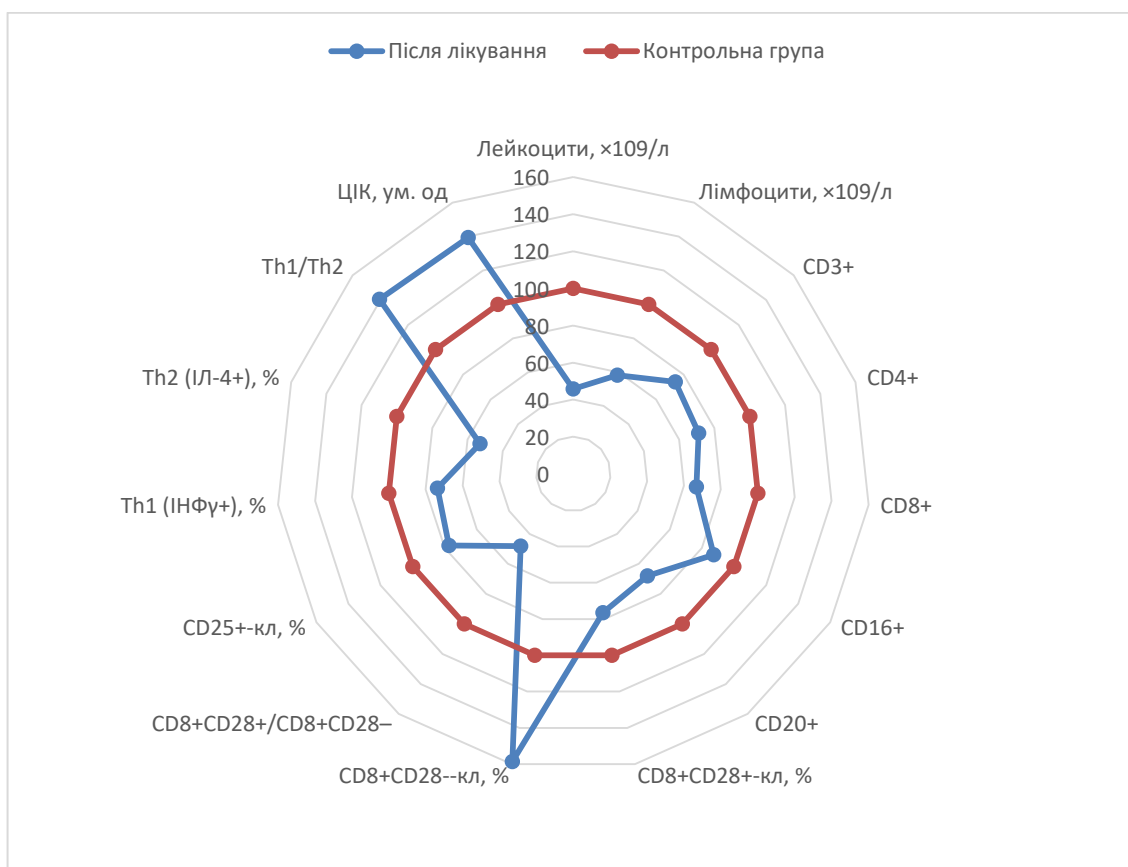


Рис. 4.2 Показники імунограми у хворих на РГЗ до проведення НАХТ

Відносний вміст CD3<sup>+</sup>-клітин після проведення курсу НАХТ був вірогідно зменшеним і складав  $49,2 \pm 4,81$  проти  $66,48 \pm 3,8$  % показників контрольної групи та  $69,67 \pm 4,51$  % у цієї групи хворих до початку лікування ( $p<0,01$ ). Дослідження вмісту Т-хелперів CD4<sup>+</sup> також встановило їх вірогідне зменшення, порівняно з показниками контрольних значень, та до лікування –  $30,1 \pm 4,08$  проти  $42,4 \pm 1,39$  та  $41,58 \pm 3,07$  % ( $p<0,01$ ), що свідчить про виражений імуносупресивний ефект препаратів, що застосовуються для проведення НАХТ. Аналогічні зміни було встановлено і при дослідженні відносного вмісту CD8<sup>+</sup>-клітин –  $19,8 \pm 2,42$  % ( $p<0,001$ ), які є глікопротеїнами,

що виявляються на поверхні Т-лімфоцитів та приймають активну участь у розпізнаванні антигенних пептидів у контексті з молекулами головного комплексу гістосумісності I класу. Вміст їх після курсу терапії був статистично нижчим, порівняно з контрольними даними –  $29,7 \pm 1,81$  %, та до початку лікування –  $24,26 \pm 2,75$  %.

Вміст CD16<sup>+</sup>-клітин, який є мембранним рецептором, що відіграє основну роль в антитіло-залежній клітинній цитотоксичності після проведення НАХТ також характеризувався вірогідним зниженням –  $12,79 \pm 0,6$  % ( $p < 0,05$ ), порівняно з даними контрольної групи та до початку терапії ( $p < 0,05$ ).

Відносний вміст CD20<sup>+</sup>-кл, % у хворих на РГЗ до проведення НАХТ складав  $14,82 \pm 1,1$  кл, % не відрізняючись вірогідністю з показниками контрольної групи ( $p > 0,05$ ). На момент закінчення терапії відносний вміст CD20<sup>+</sup>-кл, % складав  $9,17 \pm 1,8$  кл, %, що було нижче контрольних значень та до початку терапії на 1,5 рази ( $p < 0,05$ ) та 1,6 рази ( $p < 0,01$ ).

Показники відносного вмісту CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>-кл, % характеризувалися тенденцією до зменшення при проведенні НАХТ, та не відрізнялися статистичною вірогідністю у групах порівняння та контрольними значеннями.

Однак відносний вміст CD8<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup>-кл, % у II періоді відрізнявся статистичною вірогідністю між періодами та показниками контрольної групи і складав  $8,4 \pm 0,5$  проти  $5,5 \pm 0,4$  кл, % у I періоді ( $p < 0,001$ ) та  $5,3 \pm 0,3$  кл, % у контрольній групі ( $p < 0,001$ ).

Дослідження співвідношення CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup> не виявило статистичної вірогідності між контрольними значеннями та показниками періодів дослідження ( $p > 0,05$ ).

Відносний вміст CD25<sup>+</sup>-кл, %, який є білком із групи диференційних антигенів лейкоцитів та є  $\alpha$ -субодиницею рецептора інтерлейкіну 2 (IL-2R $\alpha$ ) при динамічному спостереженні характеризувався зменшенням при проведенні НАХТ не відрізняючись статистичною вірогідністю порівняно з показниками контрольної групи ( $p > 0,05$ ), однак між періодами ці показники

відрізнялися статистично і складали  $17,42 \pm 1,2$  проти  $12,38 \pm 1,79$  -кл, %, ( $p < 0,05$ ).

Динамічне спостереження відносного вмісту Th1 (ИФ $\gamma^+$ ), % дозволило встановити відсутність статистичної вірогідності між контрольними значеннями та періодами спостереження ( $p > 0,05$ ).

Слід зазначити, що відносний вміст Th2 (ИЛ-4+), % у II періоді відрізнявся статистично між показниками I періоду та контрольними значеннями, що складало  $6,5 \pm 2,38$  проти  $11,9 \pm 1,12$  -кл, %, ( $p < 0,05$ ) та  $12,3 \pm 1,4$  -кл, %, ( $p < 0,05$ ).

Співвідношення Th1/Th2 також не мало вірогідних відмінностей між періодами та показниками контрольної групи ( $p > 0,05$ ).

Слід зазначити, що вміст ЦК ум.од. у хворих після проведення курсу НАХТ, мав тенденцію до підвищення, порівняно з показниками контрольних значень та до початку проведення курсу лікування –  $16,73 \pm 2,19$  проти  $12,0 \pm 1,5$  та  $13,99 \pm 1,82$  ум.од. ( $p > 0,05$ ), що на нашу думку зумовлено реакцією імунокомпетентних клітин щодо елімінації продуктів розпаду пухлини на фоні НАХТ.

Математичне відображення ступені відхилення між показниками I та II періоду з використанням критерію Стьюдента представлено на рис 4.3.

Аналіз отриманих даних дозволив встановити, що найбільш вираженими відхиленнями характеризувалися показники CD8<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup> ( $t=4,53$ ,  $p < 0,001$ ); вміст CD3<sup>+</sup> ( $t=3,1$ ,  $p < 0,01$ ); вміст CD16<sup>+</sup> ( $t=2,98$ ,  $p < 0,01$ ); вміст CD20<sup>+</sup> ( $t=2,68$ ,  $p < 0,01$ ). Менші показники t-критерію мали рівні інших досліджуваних показників – CD25<sup>+</sup> ( $t=2,34$ ,  $p < 0,05$ ); CD4<sup>+</sup> ( $t=2,25$ ,  $p < 0,05$ ) та Th2-клітин ( $t=2,05$ ,  $p < 0,05$ ). Інші дані вірогідно не перевищували критичне значення критерію.

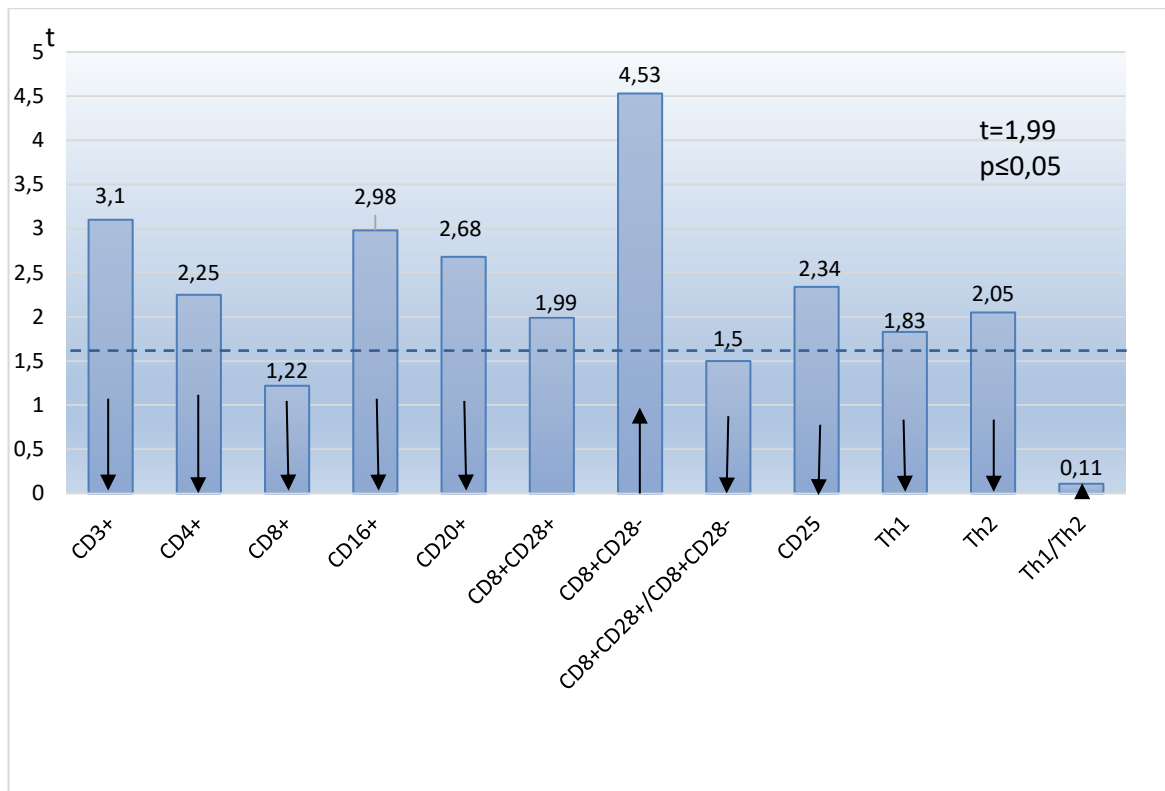


Рис. 4.3 Ступінь відхилення від показників CD<sup>+</sup> у хворих на РГЗ (t-критерій).

Розподіл відносного вмісту показників імунограми серед групи хворих на РГЗ у I періоді відносно нормальних значень представлений на рис. 4.4.

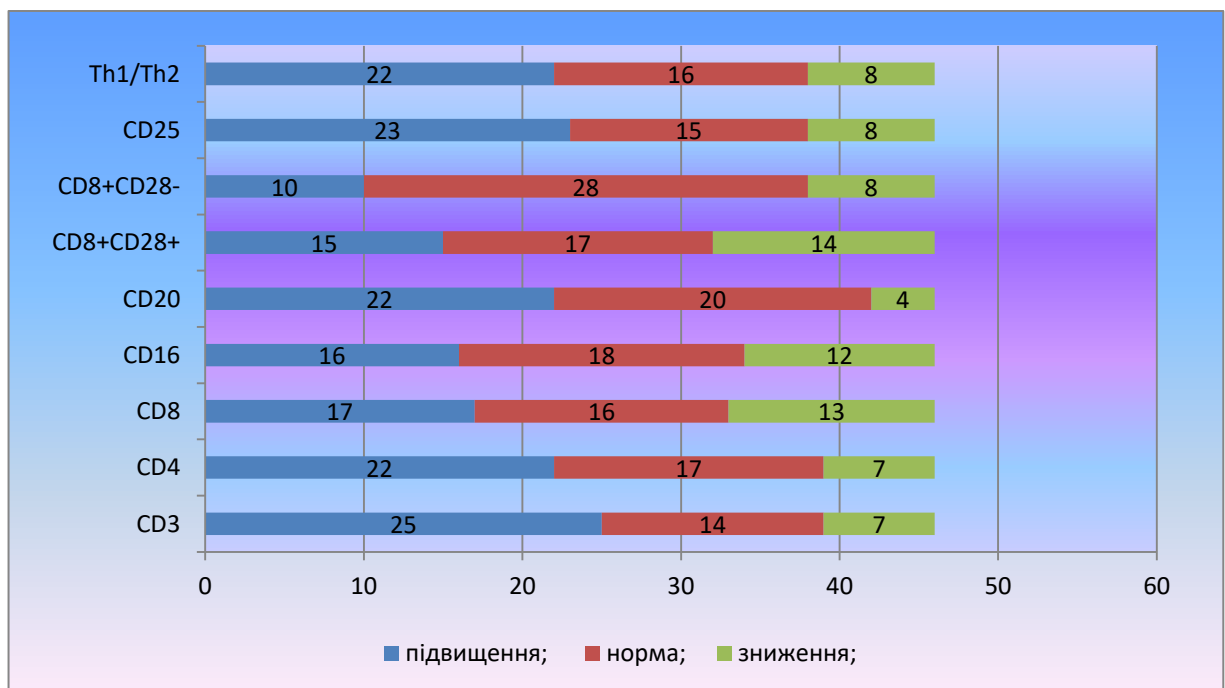


Рис. 4.4 Розподіл вмісту субпопуляційного складу лімфоцитів у хворих на РГЗ у I період

При оцінці субпопуляційного складу лімфоцитів у хворих на РГЗ до початку проведення НАХТ виявлено проліферацію Т-клітин за рахунок підвищеного вмісту CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>-клітин.

Так, підвищення відносного вмісту CD3<sup>+</sup>-клітин було виявлено у 25 пацієнтів, що склало 54,3%, нормальні значення CD3<sup>+</sup>-клітин було виявлено у 30,5% (14 хворих) на РГЗ, зниження відносного вмісту даного показника було виявлено серед 15,2% (7 хворих).

Дослідження відносного вмісту CD4<sup>+</sup>-клітин у хворих на РГЗ у I періоді до початку проведення НАХТ виявило підвищення вмісту у 22 хворих (47,8%), нормальні значення було виявлено у 17 пацієнтів (37%), зниження вмісту – у 7 хворих (15,2%).

Відносний вміст CD8<sup>+</sup>-клітин характеризувався підвищенням у 37% (17 хворих), нормальні значення показника було виявлено у 34,8% (16 хворих), знижений вміст CD8<sup>+</sup>-клітин виявлено у 28,3% (13 хворих).

Розподіл хворих за відносним вмістом CD16<sup>+</sup>-клітин, який є мембранним рецептором, що відіграє роль в антитіло-залежній клітинній цитотоксичності був досить рівномірним. Підвищення відносного вмісту було виявлено у 16 хворих (34,8%), нормальні показники значень виявлено у 18 хворих (39,1%), зниження вмісту виявлено у 12 (26,1%) хворих.

Відносний вміст В-лімфоцитів (CD20<sup>+</sup>-клітини) у хворих на РГЗ до початку проведення НАХТ був підвищеним у 22 хворих (47,8%), мав нормальні значення у 20 осіб (43,5%), пониженні показники було виявлено у 4 хворих (8,7%).

Підвищенні значення CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>-кл, % було виявлено у 15 хворих (32,6%), нормальні значення виявлено у 17 хворих (37%), зниження відносного вмісту було виявлено у 14 хворих (30,4%) на РГЗ.

Дослідження відносного вмісту Т-клітин з фенотипом CD8<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup>-кл, %, що є гетерогенною субпопуляцією клітин, функція яких коливається від імуносупресивної до ефекторної показало, що підвищення рівнів встановлено

у 21,7% (10 хворих), нормальні показники виявлено у 60,9% (28 хворих), зниження рівнів виявлено у 17,4% (8 хворих).

Вміст CD25<sup>+</sup>-кл, % був підвищеним у 23 хворих (50%), нормальні значення зареєстровано у 15 хворих (32,6%), зниження відносного вмісту виявлено у 8 хворих (17,4%).

Підвищення співвідношення Th1/Th2 клітин було виявлено у 22 хворих (47,8%), у 16 хворих (34,8%) показник Th1/Th2 коливався у межах контрольних значень, у 8 хворих (17,4%) було виявлено зниження даного показника.

Результати дослідження відносного вмісту показників імунограми у хворих на РГЗ у II періоді відносно нормальних значень представлений на рис. 4.5.

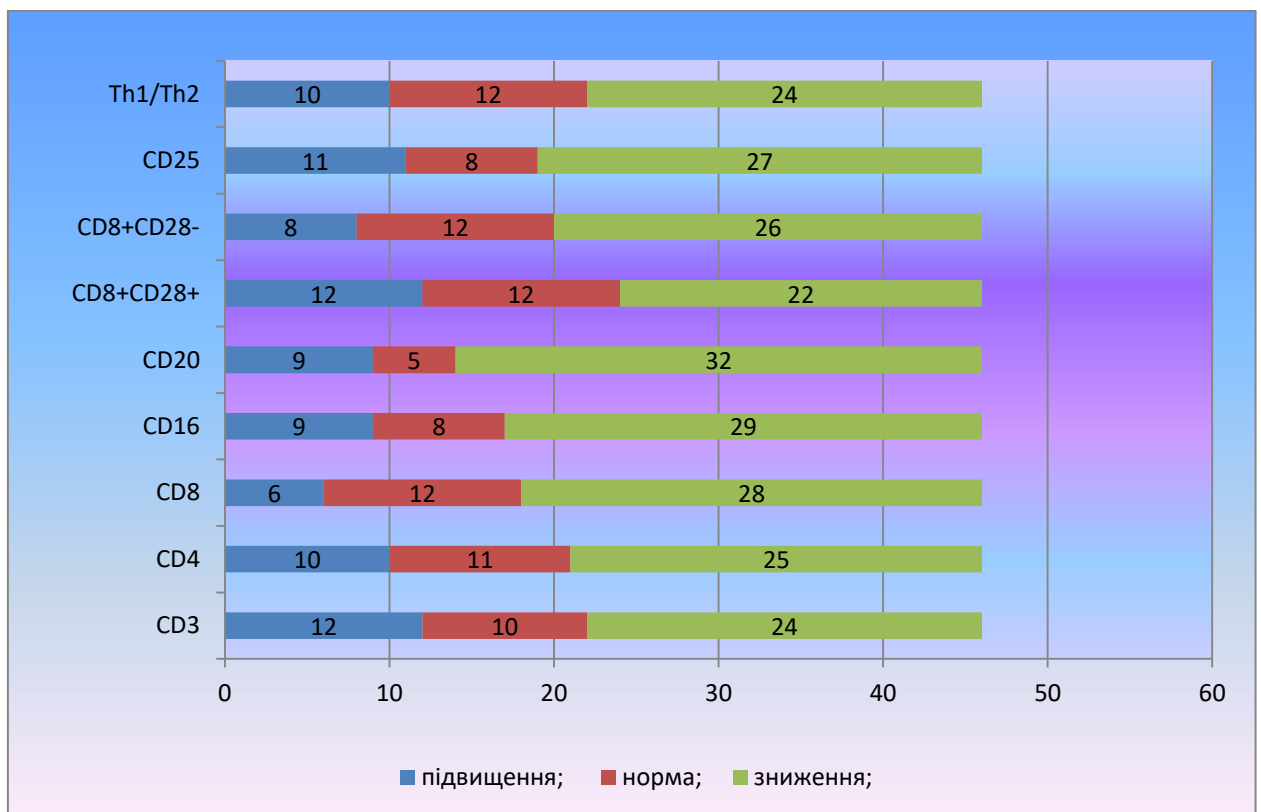


Рис. 4.5 Розподіл вмісту субпопуляційного складу лімфоцитів у хворих на РГЗ у II періоді

Дослідження відносного вмісту CD3<sup>+</sup>-клітин після завершення курсу НАХТ у хворих на РГЗ дозволило виявити перевищення показників відносно нормальних значень у 12 хворих (26,1%), у 10 хворих (21,7%) показники коливались у межах контрольних значень, а у 24 хворих (52,2%) встановлено зниження показника порівняно з нормальними рівнями.

Відносний вміст CD4<sup>+</sup>-клітин % виявився вищим за нормальні показники у 10 хворих (21,7%), коливався у межах норми у 11 пацієнтів (23,9%), був зниженими у 25 хворих (54,4%).

Тільки у 6 хворих на РГЗ (13%) після завершення курсу НАПХ реєструвався підвищений вміст CD8<sup>+</sup>-клітин %, нормальні значення було виявлено у 12 хворих (26,1%), зниження рівня було виявлено у 28 хворих (60,9%).

Дослідження відносного вмісту CD16<sup>+</sup>-клітин, виявило підвищені рівні даного показника у 9 хворих на РГЗ (19,6%), нормальні рівні було виявлено у 8 хворих (17,4%), зниження рівнів було виявлено у 29 хворих (63%).

Відносний вміст CD20<sup>+</sup>-клітин був вищим за контрольні значення також у 9 хворих на РГЗ (19,6%), нормальні значення були виявлено у 5 хворих (10,8%), знижені рівні були виявлені у 32 хворих (69,6%).

Підвищення вмісту CD8<sup>+</sup>CD28<sup>+</sup>-кл, було виявлено у 12 хворих (26,1%), така ж кількість хворих виявлена з нормальними значеннями, знижені показники виявлено у 22 хворих (47,8%).

Аналіз розподілу показників відносно нормальних значень при дослідженні вмісту CD8<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup> кл виявив збільшення вмісту у 8 хворих (17,4%), нормальні значення виявлено у 12 хворих (26,1%), зниження показників виявлено у 26 хворих (56,5%).

Розподіл хворих за показниками відносного вмісту CD25<sup>+</sup>-клітин виявив підвищення рівнів у 11 хворих (23,9%), нормальні значення у 8 хворих (17,4%), зниження рівнів у 27 хворих (58,7%).

Дослідження співвідношення Th1/Th2 клітин у хворих на РГЗ після завершення НАХТ виявило збільшення показника у 10 хворих (21,7%),

нормальні значення у 12 хворих (26,1%), знижені значення у 24 хворих (52,2%).

Таким чином, аналіз динаміки імунних показників у хворих на РГЗ при проведенні НАХТ дозволив виявити значне зменшення відносного вмісту імунокомпетентних клітин, що обумовлено імуносупресивним ефектом проводимої хіміотерапії та її наслідків.

#### 4.2. Загальна характеристика змін гуморального імунітету у хворих на РГЗ при проведенні неоад'ювантної хіміотерапії

Стан гуморального імунітету оцінювався за фагоцитарною можливістю лейкоцитів крові, вмісту секреторного імуноглобуліну (sIgA), основних класів імуноглобулінів (IgA, IgM, IgG) та комплементу у сироватці крові. Вміст лізоциму у слині визначався методом дифузії в агарі [155]. Вміст імуноглобулінів у сироватці крові та слині визначалися спектрометрично [156, 157]. Фагоцитарну активність нейтрофілів оцінювали за здатністю клітин поглинати *S. aureus* (штам 209) [156]. Визначали фагоцитарне число (ФЧ – число фагоцитуючих клітин) та фагоцитарний індекс (ФІ – число бактерій, поглинутих однією клітиною). Біоцидність лейкоцитів (внутрішньоклітинний кілінг) визначався за методом S.Nielsen. Кількість поглинутих, але живих бактерій, визначали після висіву лізату клітин за методом Гольда на чашки Петрі із м'ясопептонним агаром. Лізис лейкоцитів проводили шляхом додавання триразового об'єму води. Активність комплементу сироватки оцінювали за 50% гемолізом тест-системи [156, 157].

Дослідження довели, що у хворих на РГЗ при проведенні НАХТ має місце зниження вмісту і активності місцевих факторів гуморального імунітету – лізоциму та sIgA (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Вміст різних класів Ig та лізоциму у слині хворих на РГЗ у динаміці терапії

Показники	Групи дослідження		
	I період (n=46)	II період (n=46)	Контроль (n=20)
sIgA, г/л	0,21±0,04	0,14±0,02 <sup>1</sup>	0,23±0,03
IgA, г/л	0,17±0,03	0,12±0,02 <sup>1</sup>	0,19±0,02
IgG, г/л	0,075±0,011	0,083±0,009	0,069±0,012
Лізоцим, г/мл	25,7±1,5	18,8±1,7 <sup>1,2</sup>	26,3±1,8

Примітки:

<sup>1</sup> вірогідна відмінність між показниками контрольних значень та періодами дослідження;

<sup>2</sup> вірогідна відмінність між показниками груп дослідження.

Так, вміст секреторного IgA (sIgA) у I періоді дослідження не мав вірогідних відмінностей з показниками контрольних значень:  $0,21 \pm 0,04$  проти  $0,23 \pm 0,03$  г/л ( $p > 0,05$ ). У II періоді вміст sIgA був вірогідно меншим (у 1,6 рази) порівняно контрольних значень –  $0,14 \pm 0,02$  проти  $0,23 \pm 0,03$  г/л ( $p < 0,05$ ).

Вміст IgA у хворих до початку терапії не мав статистично значущих відмінностей з показниками контрольних значень –  $0,17 \pm 0,03$  проти  $0,19 \pm 0,02$  г/л ( $p > 0,05$ ). У II періоді вміст IgA у слині хворих на РГЗ мав вірогідні відмінності порівняно з показниками значень контрольної групи –  $0,12 \pm 0,02$  проти  $0,19 \pm 0,02$  г/л ( $p < 0,05$ ) зменшуючись у 1,6 рази.

Дослідження вмісту IgG у хворих на РГЗ при проведенні НАХТ не виявив вірогідних відмінностей порівняно з показниками контрольної групи та у динаміці спостереження ( $p > 0,05$ ).

Вміст лізоциму характеризувався вірогідним зниженням його концентрації у динаміці спостереження у 1,4 рази як до початку терапії так і порівняно з показниками контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

Математичне відображення ступені відхилення різних класів Ig та лізоциму у слині між показниками I та II періоду з використанням критерію Стьюдента представлено на рис 4.6.

Аналіз отриманих даних встановив, що найбільш вираженими відхиленнями характеризувалися показники лізоциму ( $t=3,04$ ,  $p < 0,01$ ). Ступінь відхилення вмісту sIgA ( $t=1,57$ ,  $p > 0,05$ ); IgA ( $t=1,39$ ,  $p > 0,05$ ) та вміст IgG ( $t=0,63$ ,  $p > 0,05$ ) вірогідно не перевищували критичне значення t-критерію.

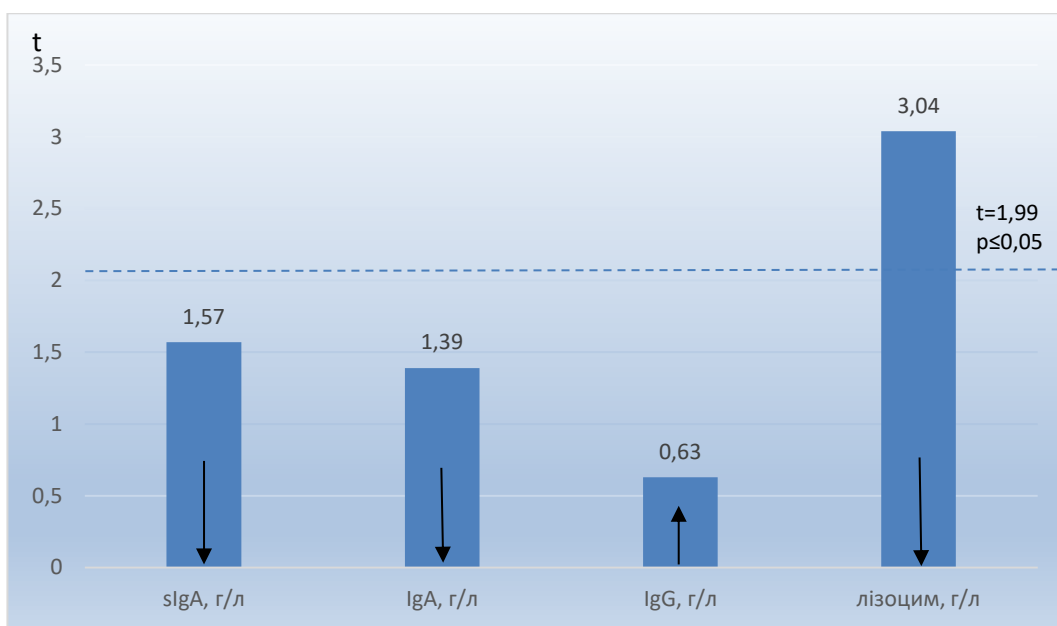


Рис. 4.6 Ступінь відхилення різних класів Ig та лізоциму у слині у хворих на РГЗ (t-критерій).

При дослідженні загального вмісту імуноглобулінів та комплекменту у сироватці крові хворих на РГЗ було виявлено вірогідні відмінності основних класів імуноглобулінів як у II періоді так і до початку проведення НАХТ (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Вміст імуноглобулінів та комплекменту у сироватці крові хворих на РГЗ у динаміці терапії

Показники	Групи дослідження		
	I період (n=46)	II період (n=46)	Контроль (n=20)
IgA, г/л	0,41±0,11	0,77±0,09 <sup>1,2</sup>	0,35±0,12
IgM, г/л	1,12 ±0,06 <sup>1</sup>	0,58±0,08 <sup>1,2</sup>	0,89±0,09
IgG, г/л	10,76±0,55	7,29±1,12 <sup>1,2</sup>	10,29±0,45
Комплемент СН50	58,24±6,1	49,77±6,5	60,4±3,17

Примітки:

<sup>1</sup> вірогідна відмінність між показниками контрольних значень та групами дослідження;

<sup>2</sup> вірогідна відмінність між показниками груп дослідження.

Так, рівні IgA у II періоді перевищували показники контрольної групи у 2,2 рази та складали  $0,77 \pm 0,09$  г/л проти  $0,35 \pm 0,12$  г/л, відповідно ( $p < 0,05$ ).

Вміст IgM також перевищував показники контрольних значень у 1,3 рази до початку терапії ( $p < 0,05$ ), однак у II періоді його вміст вірогідно зменшувався до  $0,58 \pm 0,08$  г/л, відрізняючись у 1,9 рази до початку лікування та у 1,5 рази порівняно з контрольними показниками. Дослідження загального рівня IgG у хворих на РГЗ дозволило встановити його вірогідне зниження порівняно з показниками контрольних значень та до початку терапії у 1,4 рази.

Слід зазначити, що показники комплементу у досліджуваних групах мали тенденцію до підвищення не відрізняючись статистичною вірогідністю між показниками груп дослідження та контрольних значень ( $p > 0,05$ ).

Відображення ступені відхилення основних класів Ig та комплементу у сироватці крові між показниками I та II періоду з використанням критерію Стьюдента представлено на рис 4.7.

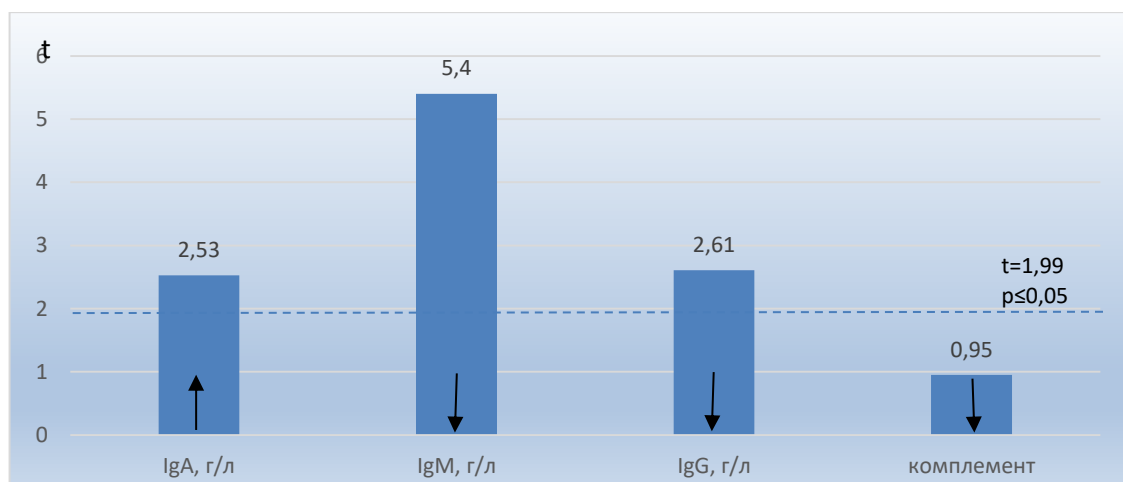


Рис. 4.7 Ступінь відхилення різних класів Ig та комплементу у сироватці хворих на РГЗ (t-критерій).

Аналіз отриманих даних встановив, що найбільш вираженими відхиленнями характеризувалися показники IgM ( $t=5,4$ ,  $p < 0,001$ ). Друге місце посів показник математичного відхилення рівнів IgG ( $t=2,61$ ,  $p < 0,01$ ), наступне місце IgA ( $t=2,53$ ,  $p < 0,01$ ). Ступінь відхилення вмісту комплементу була найнижчою ( $t=0,95$ ,  $p > 0,05$ ) і вірогідно не перевищували критичне значення t-критерію.

Таким чином, дослідження стану гуморального імунітету дозволило встановити, що показники імунного статусу у хворих на РГЗ при проведенні НАХТ мали вірогідні відмінності порівняно з показниками контрольної групи та до початку проведення терапії. Показники гуморального імунітету, зокрема основні класи імуноглобулінів та компоненти системи комплементу зазнають суттєвих змін як внаслідок самого пухлинного процесу, так і під впливом проводимої хіміотерапії. Ці зміни мають як діагностичне, так і прогностичне значення.

Вірогідне зменшення IgM пов'язано з проведенням багатоцикловими режимами хіміотерапії та пригніченням первинної гуморальної відповіді.

Зниження вмісту IgG в першу чергу пов'язано з пригніченням В-клітинної ланки імунітету та плазматичних клітин, що може призводити до підвищення ризику інфекційних захворювань та плазматичних клітин. Крім того, це може призвести до зниження протипухлинного імунного нагляду.

Підвищення вмісту IgA, на нашу думку, пов'язано з запальними процесами, що спостерігались у пацієнток при проведенні хіміотерапії.

Результати досліджень даного розділу наведено у публікаціях здобувача [159, 160, 161,162,163].

## РОЗДІЛ 5

### ДОСЛІДЖЕННЯ ЧАСТОТИ РЕАКТИВАЦІЇ ГЕРПЕСВІРУСНИХ ІНФЕКЦІЙ ПРИ ПРОВЕДЕННІ НЕОАД'ЮВАНТНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ

Сучасне лікування РГЗ є етапним, багатокомпонентним процесом, який передбачає індивідуальний підхід. Поліхіміотерапія, що широко застосовується при лікуванні РГЗ, може супроводжуватися розвитком різноманітних побічних ефектів, вираженість яких визначається типом препарату, дозуванням, тривалістю терапії та індивідуальними особливостями імунного статусу пацієнта [100, 103].

Інфекційні ускладнення, що пов'язані з вторинними імуносупресивними станами становлять одну із провідних проблем сучасної клінічної медицини. Вони істотно впливають на перебіг, прогноз та якість життя пацієнтів з онкологічними захворюваннями, коли імунна недостатність формується як під дією онкологічного процесу, так і внаслідок проведення хіміотерапії.

Використання цитостатиків, таргетних та імуносупресивних препаратів зумовлює значне пригнічення клітинних і гуморальних механізмів імунної відповіді. Унаслідок цього латентні віруси можуть переходити в активну фазу реплікації [35].

Серед спектру ускладнень при проведенні НАХТ у хворих на РГЗ однією із найсерйозніших проблем є реактивовані вірусні інфекції, що характеризуються довічною персистенцією, адже у періоди імуносупресії вони можуть обумовлювати тяжкі, інколи летальні ускладнення, оскільки їх патогенез пов'язаний з «уникненням» від адекватної відповіді імунної системи [36].

Найбільш частими латентними патогенами, що становлять загрозу для хворих з онкологічними захворюваннями, є герпесвіруси. Для хворих з онкопатологією найбільшу загрозу становлять вірус простого герпесу (*herpes simplex virus*, HSV), що зберігається у нервових гангліях; вірус вітряної віспи

(*varicella zoster virus*, VZV) який у латентній фазі локалізується у сенсорних гангліях, а його реактивація призводить до розвитку оперізуючого герпесу; цитомегаловірус (*cytomegalovirus*, CMV, ЦМВ), реактивація якого асоціюється з ураженням легень, печінки, сітківки ока та розвитком генералізованих цитомегаловірусних інфекцій та вірус Епштейна-Барр (Epstein-Barr virus, EBV, ВЕБ) з реактивацією якого описані розвиток пневмоніту, що є особливо небезпечним для таких пацієнтів [36, 164, 165]. Саме це визначає необхідність ретельного моніторингу латентних інфекцій, оцінки їх впливу на якість життя, перебіг основного захворювання та ефективність лікування.

Мета даного етапу дослідження полягала в оцінці частоти реактивації герпесвірусних інфекцій у хворих на РГЗ при проведенні неоад'ювантної хіміотерапії.

В дослідження було включено дані 64 жінок ІА та ІІВ стадії (T<sub>1-3</sub>N<sub>0-3</sub>M<sub>0</sub> стадії) РГЗ, з HER-2 (Human Epidermal growth factor Receptor 2) негативним статусом, що знаходились на лікуванні КНП «Обласний центр онкології» у 2022-2024 рр. Включення пацієнток до програми обстеження та лікування проводилося після підтвердження діагнозу РГЗ. Пацієнткам, згідно стандартів, було призначено курс передопераційної хіміотерапії за схемою АС (циклофосфамід 600 мг/м<sup>2</sup> у 1-й день, доксірубіцин 60 мг/м<sup>2</sup> у 1-й день, кожні 2-3 тижні, 4 цикли), потім паклітаксел 80 мг/м<sup>2</sup> щотижня 12 введень). Середній вік пацієнток складав 43,6±10,5 роки.

Матеріалом для дослідження наявності ДНК та антитіл до окремих типів герпесвірусів була слина та сироватка хворих на РГЗ, яка була отримана до початку проведення ПХТ (І період) та в період завершення курсу (ІІ період). Кров для досліджень збирали натще із ліктьової вени у стерильну пробірку типу «ЕпENDORF». Серологічні дослідження проводилися методом проточної цитофлюометрії з використанням аналізатору BioPlex 2200 та тест-систем BioRad (США). Молекулярно-генетичні дослідження щодо виявлення ДНК герпесвірусів проводилися методом ПЛР із зворотною транскрипцією з використанням ампліфікатору Rotor-Gene 6000 (Corbett Research, Австралія).

Результати дослідження базувались на даних медичних карт кожної пацієнтки, що дозволило нам визначити клінічні та патологічні характеристики РГЗ (таб. 5.1).

Таблиця 5.1

Клінічні та патологічні характеристики досліджуваної групи (n=64)

Показник	Маркер	Кількість (абс., %)
Гістологічний тип	Інвазивна протокова карцинома (ІПК)	54 (84,4%)
	Інвазивна лобулярна карцинома (ІЛК)	10 (15,6%)
Локація РГЗ	Ліва ГЗ	26 (40,6%)
	Права ГЗ	38 (59,4%)
Статус рецепторів гормонів	Позитивний	53 (82,8)
	Негативний	–
HER2-статус	Позитивний	–
	Негативний	64 (100%)
HR-/HER2-	Triple negative	11 (17,2%)
Ступінь злоякисності	G <sub>1</sub>	11 (17,2%)
	G <sub>2</sub>	38 (59,4%)
	G <sub>3</sub>	15 (23,4%)
Розмір пухлини	T <sub>1</sub>	2 (3,1%)
	T <sub>2</sub>	39 (60,9%)
	T <sub>3</sub>	23 (36%)
	T <sub>4</sub>	-
Лімфатичні вузли	N <sub>0</sub>	19 (29,7%)
	N <sub>1</sub>	27 (42,2%)
	N <sub>2</sub>	13 (20,3%)
	N <sub>3</sub>	5 (7,8%)

Абревіатури: ІПК – інвазивна протокова карцинома; ІЛК – інвазивна

лобулярна карцинома; HER2 – рецептор 2 епідермального фактору росту людини (Human Epidermal growth factor Receptor 2); G – ступінь злоякості.

Аналіз клінічної та патологічної характеристики хворих, що були включені у дослідження (табл. 5.1) виявила наявність ППК у 54 (84,4%) хворих, з домінуючою локалізацією процесу у правій ГЗ – 38 (59,4%), HR-/HER2- (Triple negative) – у 11 (17,2%). Більшість пацієток мали ступінь злоякості G<sub>2</sub> – 38 (59,4%), розмір пухлини T<sub>2</sub> – 39 (60,9%) та ураження лімфатичних вузлів N<sub>1</sub> у 27 (42,2%).

Серологічне дослідження щодо наявності антитіл до вірусу простого герпесу 1 типу (ВПГ-1, HHV-1) та ДНК ВПГ-1 (якісно) дозволило встановити їх підвищення у II періоді дослідження (рис. 5.1).

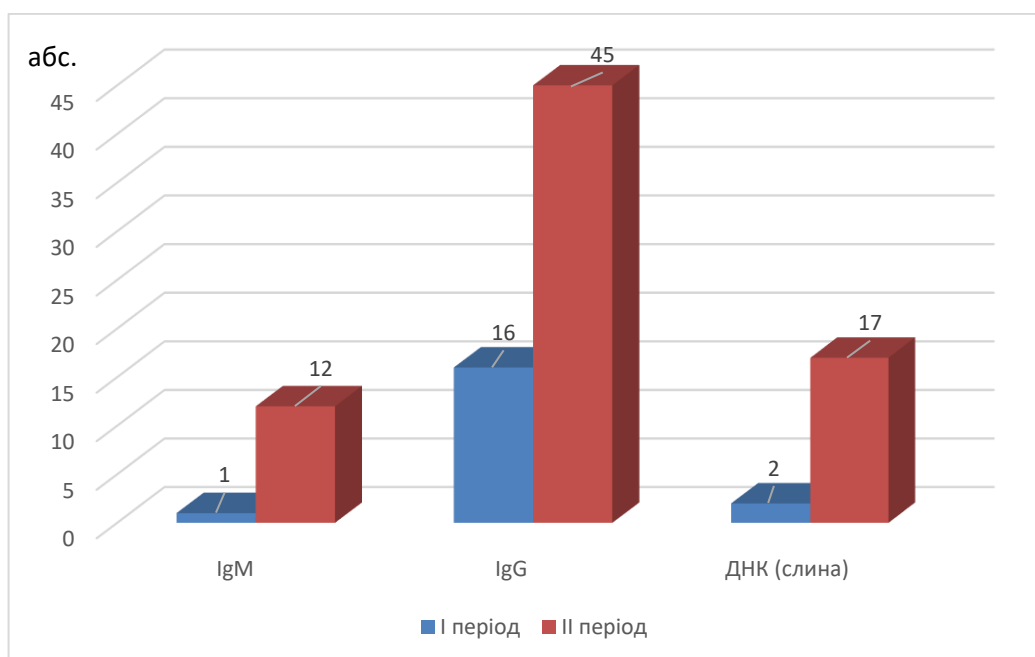


Рис. 5.1 Частота реактивації ВПГ-1 у хворих на РГЗ при проведенні НАХТ

Наявність IgM ВПГ-1 у хворих на РГЗ до проведення НАХТ (I період) було виявлено у 1 пацієтки (1,6%), тоді як у II періоді підвищення рівнів IgM ВПГ-1 відзначалося у 12 хворих (18,8%), ( $p < 0,01$ ). Дослідження вмісту IgG ВПГ-1 виявило їх підвищений вміст у 16 хворих (25%) у I періоді та вірогідне підвищення у 45 пацієток (70,3%) у II періоді дослідження ( $p < 0,01$ ). Схожа тенденція відзначалася при якісному дослідженні виявлення ДНК ВПГ-1 у

слині хворих на РГЗ – 2 пацієнтки (3,1%) проти 17 (26,6%), ( $p < 0,01$ ).

Реактивація ВПГ-1 маніфестувала з клінічних проявів лабіального герпесу у 29 пацієток (45,3%), герпесу носової порожнини у 8 пацієток (12,5%) та герпетичного стоматиту – у 5 хворих (7,8%).

Дослідження наявності підвищених рівнів до вірусу простого герпесу 2 типу (ВПГ-2, HHV-2) виявило наступне (рис. 5.2).

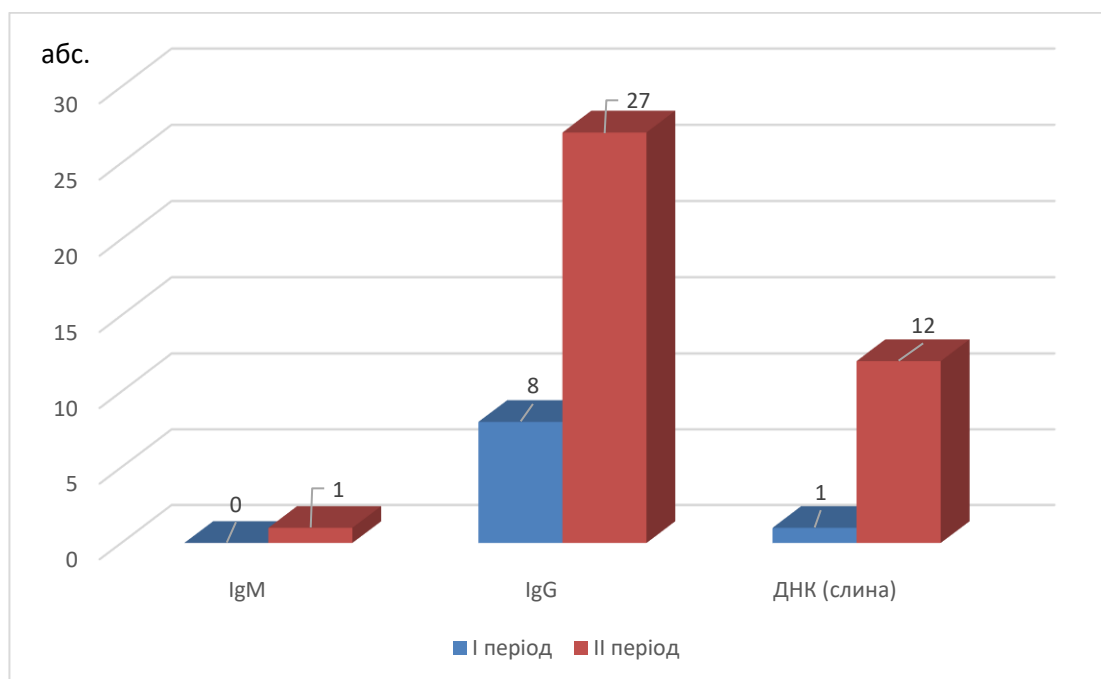


Рис. 5.2 Частота реактивації ВПГ-2 у хворих на РГЗ при проведенні НАХТ

Найбільш значуще підвищення вмісту антитіл у II періоді дослідження було відзначено для IgG ВПГ-2: 27 пацієток (42,2%) проти 8 пацієток (12,%) у I періоді та якісному вмісту у слині ДНК ВПГ-2 – 12 хворих (18,8%) проти 1 хворої (1,6%). Слід зазначити, що підвищені рівні IgM у II періоді було виявлено у 1 особи, що склало 1,6%.

Визначення серологічних показників до ВПГ-3 (Varicella zoster virus, VZV) у II періоді виявило підвищення IgM у 4,7% (3 хворих) та IgG – у 53,1% (34 хворих). ДНК VZV у слині було виявлено у 20% (15 хворих) на РГЗ. Визначення серологічних маркерів VZV-інфекції до проведення НАХТ виявило відсутність IgM та ДНК VZV у слині та наявність IgG до VZV у 32,8% (21 пацієтка) (рис. 5.3).

Клінічна маніфестація реактивованої форми VZV-інфекції проявлялася ознаками оперізуючого герпесу у 8 пацієток (12,5%) з локалізацією на тулубі у 5 хворих, на лицьовій частині черепу у 2 осіб, та по ходу стегнового нерву у 1 особи.

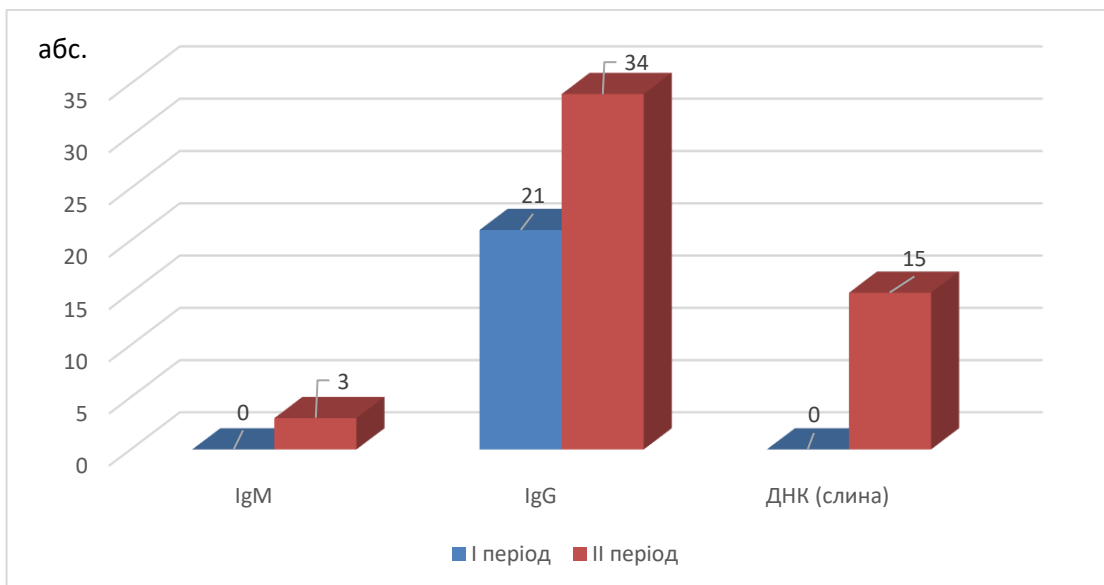


Рис. 5.3 Частота реактивації ВПГ-3 у хворих на РГЗ при проведенні НАХТ

Дослідження реактивації ВПГ-4 типу (вірусу Епштейна-Барр, ВЕБ) базувалося на визначенні серологічних маркерів: IgG EA, IgG NA, IgM та IgG до VCA та дослідженні реплікації вірусу методом ПЛР у слині (рис. 5.4).

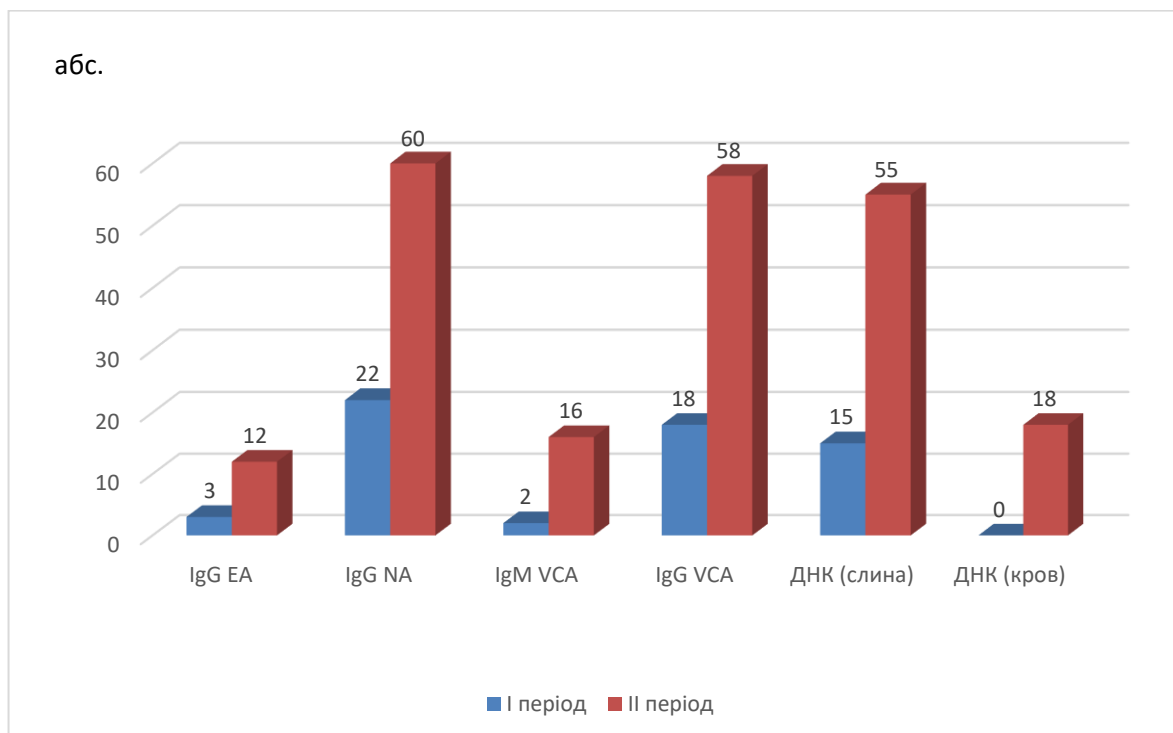


Рис. 5.4 Частота реактивації ВЕБ-інфекції у хворих на РГЗ при проведенні  
НАХТ

Як видно з рис. 5.4 досліджуваний профіль антитіл до ВЕБ та ДНК ВЕБ характеризувалися вірогідним підвищенням рівнів досліджуваних маркерів у II періоді, що підтверджувало реактивацію ВЕБ-інфекції на фоні імуносупресивної терапії у даної категорії хворих. Так, антитіла до раннього антигену ВЕБ (IgG EA) у II періоді визначалися у 18,75% (12 хворих), тоді як до початку лікування наявність даних антитіл була визначена лише у 4,7% (3 хворих) ( $p < 0,05$ ). Підвищення вмісту антитіл до нуклеарного антигену (IgG NA) у II періоді відзначалася у 93,8% (60 хворих), що вірогідно перевищувало показники пацієнток до початку проведення НАПХТ – 34,4% (22 хворих) ( $p < 0,01$ ). Аналогічна тенденція спостерігалась з динамікою антитіл до капсидного антигену ВЕБ (IgM VCA), який був визначений у 16 осіб (25%) по закінченню терапії, що перевищувало показники хворих до початку лікування у 8 разів – 2 хворих (3,1%). Наявність IgG VCA до початку проведення НАТХ була виявлена у 28,1% (18 хворих), після закінчення курсу – у 90,6% (58 хворих), що перевищувало показники у 3,2 рази до початку проведення терапії ( $p < 0,05$ ). Реплікативна активність ВЕБ була оцінена за наявністю ДНК ВЕБ у слині та крові хворих на РГЗ.

Слід зазначити, що до початку проведення терапії ДНК ВЕБ у слині було виявлено у 23,4% (15 осіб) та не виявлялося у сироватці крові, тоді як після закінчення терапії ДНК ВЕБ було виявлено у слині у 85,9% (55 хворих) та у сироватці крові – у 28,1% (18 хворих), що перевищувало показники до проведення НАХТ у 3,7 ( $p < 0,05$ ) та 18 разів ( $p < 0,001$ ).

Цитомегаловірус (ЦМВ, CMV), який у більшості випадків має безсимптомний перебіг, також при реактивації може ускладнювати ефективне проведення НАХТ у хворих на РГЗ (рис. 5.5).

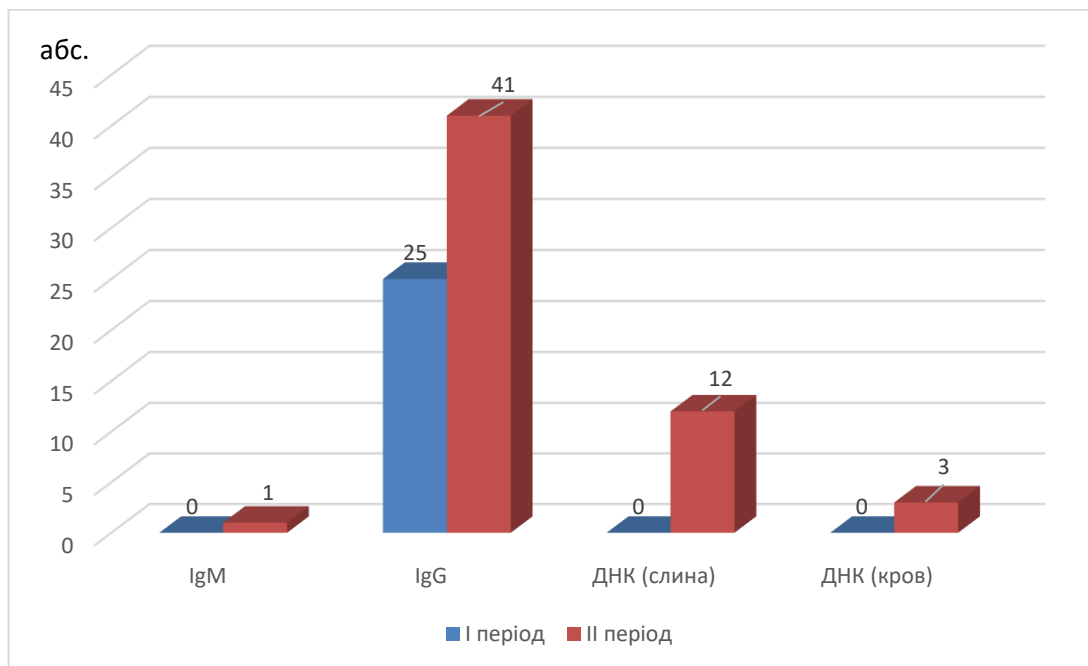


Рис. 5.5 Частота реактивації CMV-інфекції у хворих на РГЗ при проведенні НАХТ

Так, дослідження показників реактивації CMV-інфекції (IgM) до початку проведення НАХТ (I період) не виявило їх серед групи обстеження, однак, після закінчення курсу терапії IgM до CMV було виявлено у 1 особи (1,6%). IgG CMV були наявними у 39,1% (25 хворих) на РГЗ до проведення НАХТ, та визначалися у 64,1% (41 хворої) після закінчення терапії. Дослідження ДНК CMV у слині та сироватці крові хворих на РГЗ виявило відсутність реплікативної активності CMV до початку проведення терапії та реактивацію у II періоді: у слині – 18,8% (12 хворих); у сироватці – 4,7% (3 хворих).

Визначення наявності реплікативної активності вірусу герпесу 6 типу (ВГ-6, HHV-6) виявило підвищення IgG у 51,6% пацієток у II періоді дослідження, що перевищувало у 2,2 рази показники у I періоді дослідження (рис. 5.6).

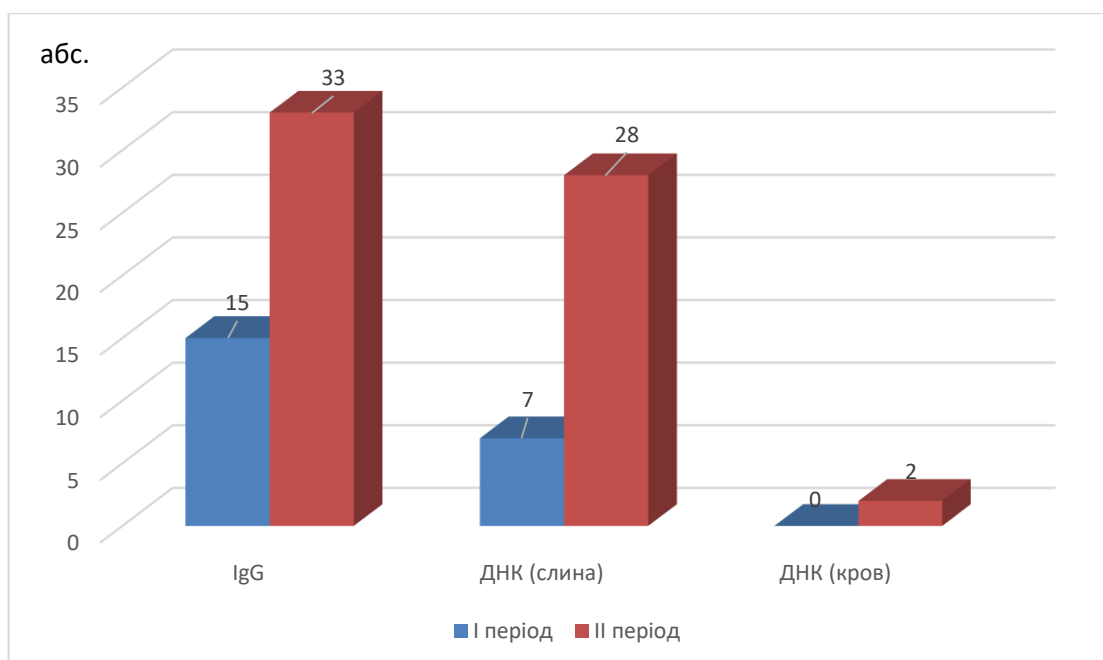


Рис. 5.6. Частота реактивації HHV-6 типу у хворих на РГЗ при проведенні НАХТ

Наявність ДНК HHV-6 у слині визначалась у 28 пацієток (43,8%) II періоду, тоді як до початку проведення НАХТ ДНК HHV-6 визначалась у 7 пацієток (10,9%). Встановлено, що у 24 пацієток у II періоді відзначалася асоціація ДНК HHV-6 та ВЕБ у слині. Наявність реплікативної активності HHV-6 у сироватці крові було виявлено у 2 осіб (3,1%).

Реактивація герпесвірусів у хворих на РГЗ при проведенні НАХТ: частота, значущість та відносний ризик представлена у табл. 5.2.

Таблиця 5.2

Реактивація герпесвірусів у хворих на РГЗ при проведенні НАХТ: частота, значущість та відносний ризик

Показники (n=64)	I період		II період		$\chi^2$	p-value	BP/RR (95% CI)
	так	ні	так	ні			
ВПГ-1 IgM, Од/мл	1 (1,6%)	63 (98,4%)	12 (18,8%)	52 (81,3%)	10,360	0,001	0,069 (0,009- 0,547)

Продовження табл. 5.2

ВПГ-1 IgG, Од/мл	16 (25%)	48 (75%)	45 (70,3%)	19 (29,7%)	26,339	<0,0 01	0,141 (0,065- 0,307)
ВПГ-1 ДНК (слина), копій/мл	2 (3,1%)	62 (96,9%)	17 (26,6%)	47 (73,4%)	13,906	<0,0 01	0,089 (0,020- 0,405)
ВПГ-2 IgM, Од/мл	0	64 (100%)	1 (1,6%)	63 (98,4%)	1,008	0,315	0,328 (0,013- 8,208)
ВПГ-2 IgG, Од/мл	8 (12,5 %)	56 (87,5%)	27 (42,2%)	37 (57,8%)	14,196	<0,0 01	0,196 (0,080- 0,478)
ВПГ-2 ДНК (слина), копій/мл	1 (1,6%)	63 (98,4%)	12 (18,8%)	52 (81,3%)	10,360	0,001	0,069 (0,009- 0,547)
ВПГ-3 IgM, Од/мл	0	64 (100%)	3 (4,7%)	61 (95,3%)	3,072	0,080	0,136 (0,007- 2,692)
ВПГ-3 IgG, Од/мл	21 (32,8 %)	43 (67,2%)	34 (53,1%)	30 (46,9%)	5,388	0,020	0,431 (0,210- 0,882)
ВПГ-3 ДНК (слина), копій/мл	0	64 (100%)	15 (23,4%)	49 (76,6%)	16,991	<0,0 01	0,025 (0,001- 0,424)
ВЕБ ЕА IgG, Од/мл	3 (4,7%)	61 (95,3%)	12 (18,8%)	52 (81,3%)	6,117	0,013	0,213 (0,057- 0,796)

Продовження табл. 5.2

ВЕБ NA IgG, Од/мл	22 (34,4 %)	42 (65,6%)	60 (93,8%)	4 (6,2%)	49,001	<0,0 01	0,035 (0,011- 0,109)
ВЕБ VCA IgM, Од/мл	2 (3,1%)	62 (96,9%)	16 (25%)	48 (75%)	12,671	<0,0 01	0,097(0 ,021- 0,441)
ВЕБ VCA IgG, Од/мл	18 (28,1 %)	46 (71,9%)	58 (90,6%)	6 (9,4%)	51,822	<0,0 01	0,040 (0,015- 0,110)
ВЕБ ДНК (слина), копій/мл	15 (23,4 %)	49 (76,6%)	55 (85,9%)	9 (14,1%)	50,443	<0,0 01	0,050 (0,020- 0,125)
ВЕБ ДНК (кров), копій/мл	0	64 (100%)	12 (18,8%)	52 (81,3%)	13,241	<0,0 01	0,033 (0,002- 0,563)
ЦМВ IgM, Од/мл	0	64 (100%)	1 (1,6%)	63 (98,4%)	1,008	0,315	0,328 (0,013- 8,208)
ЦМВ IgG, Од/мл	25 (30,1 %)	39 (60,9%)	41 (64,1%)	23 (35,9%)	8,008	0,005	0,360 (0,176- 0,736)
ЦМВ ДНК (слина), копій/мл	0	64 (100%)	12 (18,7%)	52 (81,3%)	13,241	<0,0 01	0,033 (0,002- 0,563)
ЦМВ ДНК (кров), копій/мл	0	64 (100%)	3 (4,7%)	61 (95,3%)	3,072	0,080	0,136 (0,007- 2,692)

Продовження табл. 5.2

ВПГ-6 IgG, Од/мл	15 (23,4 %)	49 (76,6%)	33 (51,6%)	31 (48,4%)	10,800	0,001	0,288 (0,135- 0,614)
ВПГ-6 ДНК (слина), копій/мл	7 (10,9 %)	57 (89,1%)	28 (43,8%)	36 (56,3%)	17,342	<0,0 01	0,158 (0,062- 0,399)
ВПГ-6 ДНК (кров), копій/мл	0	64 (100%)	2 (3,1%)	62 (96,9%)	2,032	0,154	0,194 (0,009- 4,118)

*Відносний ризик та порівняння частоти реактивації герпесвірусних інфекцій до та після проведення НАХТ.*

Для розуміння впливу НАХТ на реактивацію герпесвірусів нами було оцінено ризики реактивації ГВ на тлі НАХТ. При проведенні дослідження було виявлено високий рівень статистичної значущості ризиків реактивації всіх досліджених ВР, що підтверджується зростанням частоти виявлення IgG ( $p \leq 0,020$ ) і ДНК (слина) ( $p < 0,001$ ). Найбільш виражений ефект впливу НАХТ було виявлено при реактивації ВЕБ-інфекції на фоні імуносупресивної терапії (ВЕБ NA IgG ВР на рівні 0,035 (95% ДІ 0,011-0,109;  $p < 0,001$ ;  $\chi^2 = 49,001$ ) та ВЕБ VCA IgG - ВР на рівні 0,040 (95% ДІ 0,015-0,110;  $p < 0,001$ ;  $\chi^2 = 51,822$ ) у даній категорії хворих. Також найнижчі значення ВР на рівні 0,033 та 0,050 вказують на найбільше підвищення ризиків системної реактивації ВЕБ ДНК (кров) (95% ДІ 0,002-0,563;  $p < 0,001$ ;  $\chi^2 = 13,241$ ) та активної реплікації ВЕБ ДНК (слина) – (95% ДІ 0,020-0,125;  $p < 0,001$ ;  $\chi^2 = 50,443$ ). ВР на рівні 0,025 перевищує показники активної реплікації ВПГ-3 ДНК (слина) до початку проведення терапії у 40 разів (95% ДІ 0,001–0,424;  $p < 0,001$ ;  $\chi^2 = 16,991$ ).

До групи високого ризику відносяться віруси ВПГ-1 та ВПГ-6, що мають високу частоту реактивації латентної інфекції – ВПГ-1 IgG (ВР на рівні 0,141 (95% ДІ 0,065-0,307;  $p < 0,001$ ;  $\chi^2 = 26,339$ ); ВПГ-6 IgG (ВР на рівні 0,288 (95%

ДІ 0,135-0,614;  $p < 0,001$ ;  $\chi^2 = 10,880$ ); та виражену реплікативну активність ВПГ-1 ДНК (слина) (ВР на рівні 0,089 (95% ДІ 0,020-0,405;  $p < 0,001$ ;  $\chi^2 = 13,906$ ).

ЦМВ і ВПГ-2 демонструють найнижчу частоту реактивації латентної інфекції (ЦМВ IgG-64,1%, ВР на рівні 0,360 (95% ДІ 0,176-0,736;  $p = 0,005$ ;  $\chi^2 = 8,008$ ), ВПГ 2 – 42,2%, ВР на рівні 0,196 (95% ДІ 0,080-0,478;  $p < 0,001$ ;  $\chi^2 = 14,196$ )) серед усіх ГВ, що рективувались.

Наступні показники ВПГ-2 IgM, ЦМВ IgM, ЦМВ ДНК (кров), ВПГ-3 IgM, ВПГ-6 ДНК (кров) не досягли статистичної значущості ( $p > 0,05$ ).

За результатами проведеного дослідження виконано статистичні розрахунки та отримані відносні ризики та порівняння частоти реактивації герпесвірусних інфекцій до та після проведення НАХТ.

Реактивація герпесвірусів у хворих на рак грудної залози, вірогідно, може впливати на ефективність та результати терапії пацієнтів та розвиток ускладнень.

Найбільш виражений ефект впливу НАХТ виявлено при реактивації ВЕБ-інфекції (ВЕБ NA IgG, ВР на рівні 0,035 (95% ДІ 0,011-0,109;  $p < 0,001$ ;  $\chi^2 = 49,001$ ) та ВЕБ VCA IgG - ВР на рівні 0,040 (95% ДІ 0,015-0,110;  $p < 0,001$ ;  $\chi^2 = 51,822$ ).

До групи високого ризику віднесено ВПГ-1 та ВПГ-6, що мають високу частоту реактивації (ВР на рівні 0,141 (95% ДІ 0,065-0,307;  $p < 0,001$ ;  $\chi^2 = 26,339$ ); ВПГ-6 IgG (ВР на рівні 0,288 (95% ДІ 0,135-0,614;  $p < 0,001$ ;  $\chi^2 = 10,880$ ); та виражену реплікативну активність ВПГ-1 ДНК (слина) (ВР на рівні 0,089 (95% ДІ 0,020-0,405;  $p < 0,001$ ;  $\chi^2 = 13,906$ ).

Управління ризиками реактивації ГІ передбачає системний підхід, що базується на проведенні передтерапевтичного скринінгу, динамічному моніторингу стану пацієнта, своєчасній молекулярній діагностиці та ранньому початку противірусної терапії, що сприятиме зниженню частоти інфекційних ускладнень, запобігає перериванню хіміотерапії та покращує загальні прогностичні показники у хворих на РГЗ.

## Схема моніторингу реактивації герпесвірусних інфекцій при проведенні НАХТ у хворих на РГЗ

Враховуючи вищевказане було розроблено схему моніторингу щодо реактивації герпесвірусних інфекцій, яка полягає у наступних етапах (табл. 5.3.):

*I. Передтерапевтичний етап (до початку НАХТ). Мета:* стратифікація ризику реактивації ГІ. *Обов'язкові дослідження:* серологічні дослідження щодо визначення наявності титрів антитіл до ВЕБ: IgM, IgG до VCA, NA, IgG EA; ВПГ-1/2: IgG; ВПГ-6 IgG. *Молекулярна діагностика (ПЛР):* ВПГ-1 ДНК (слина); ВЕБ ДНК (кров та слина); клінічний аналіз крові з лейкоформулою; імунограма з визначенням відносного вмісту CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD4/CD8; рівнів IgG, IgA, IgM.

*Результат:* формування груп низького / помірного / високого ризику реактивації ГІ.

*II. Етап динамічного моніторингу (під час НАХТ).* Проводиться перед кожним циклом НАХТ і додатково у випадку проявів клінічних симптомів (субфебрилітет, астенія, стоматит, герпетичні висипання). *Обов'язкові дослідження:* ПЛР: ВПГ-1 ДНК (слина); ВЕБ ДНК (слина, кров) у пацієнтів групи високого ризику; серологічне дослідження: повторне визначення IgG при підозрі на реактивацію; імунологічний контроль: CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>; CD4/CD8; клінічний контроль: оцінка токсичності НАХТ; інфекційні ускладнення.

*Критерії реактивації:* поява або зростання вірусного навантаження за ПЛР; зростання титрів IgG у динаміці; клінічні прояви ГІ.

*III. Корекційний етап (за наявності реактивації):* Тактика: початок противірусної терапії (ацикловір/валацикловір – за локальними протоколами), контроль ПЛР (1 раз на 7–14 діб), імунокорегуюча терапія при зниженні CD4<sup>+</sup> з метою профілактики ускладнень та недопущення переривання НАХТ.

*IV. Післятерапевтичний етап (через 1–3 місяці після НАХТ)* проводиться з метою оцінки відновлення імунного статусу та віддалених

ризиків реактивації герпесвірусів. Контроль: показники імунограми та серологічних маркерів, ПЛР.

Таблиця 5.3

Рекомендована схема моніторингу герпесвірусних інфекцій у хворих на рак грудної залози при проведенні НАХТ

Етап спостереження	Обсяг обстежень	Частота	Мета
Передтерапевтичний (до НАХТ)	ВПГ-1/2 IgG; ПЛР ДНК ВПГ-1 (слина); ВЕБ VCA IgG, EBNA IgG; за показами – ПЛР ВЕБ ДНК (слина, кров); ВПГ-6 IgG; ЗАК; CD3 <sup>+</sup> , CD4 <sup>+</sup> , CD8 <sup>+</sup> , CD4/CD8	Одноразово	Стратифікація ризиків реактивації ПІ
Динамічний (під час НАХТ)	у групі високого ризиків: ПЛР ДНК ВПГ-1 (слина); ПЛР ВЕБ ДНК (слина, кров); CD4 <sup>+</sup> , CD8 <sup>+</sup> ; клінічна оцінка	Перед кожним циклом НАХТ	Раннє виявлення реактивації

Позаплановий контроль	ПЛР відповідного вірусу; серологічні показники в динаміці	За наявності симптомів	Підтвердження реактивації
Корекційний етап	Контроль реплікації (ПЛР); імунограма	1 раз на 7–14 діб	Оцінка ефективності протівірусної терапії
Після завершення НАХТ	Динаміка серологічних показників; ПЛР (за показами); CD3 <sup>+</sup> , CD4 <sup>+</sup> , CD8 <sup>+</sup> , CD4/CD8	Через 1–3 місяці	Оцінка відновлення імунного статусу

Таким чином, резюмуючи результати даного розділу можна прийти до висновків:

1. Хворим на рак грудної залози перед початком неоад'ювантної хіміотерапії доцільно проводити обов'язковий скринінг маркерів реактивації герпесвірусних інфекцій, зокрема ВЕБ, ВПГ-1 та ВПГ-6, із визначенням серологічних та молекулярно-біологічних показників.

2. Пацієнтів із виявленими маркерами високого ризику реактивації (ВЕБ NA IgG, VCA IgG; ВПГ-1, ВПГ-6 IgG; наявність вірусної ДНК) слід відносити до групи підвищеного інфекційного ризику та включати до програми динамічного вірусологічного моніторингу під час кожного циклу НАХТ.

3. Виявлення реактивації герпесвірусної інфекції є підставою для своєчасного призначення протівірусної терапії та посиленого лабораторного

контролю з метою профілактики інфекційних ускладнень і запобігання перериванню курсів хіміотерапії.

4. Запропонована схема моніторингу сприяє індивідуалізації лікувальної тактики, підвищенню ефективності НАХТ та покращенню загальних прогностичних показників у хворих на рак грудної залози.

5. Практичне значення отриманих результатів полягає у можливості індивідуалізації терапії, підвищенню ефективності лікування та мінімізації ускладнень НАХТ за результатами моніторингу маркерів реактивації ГІ.

Матеріали розділу представлено у роботах [166, 167].

## РОЗДІЛ 6

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проблема інфекційних ускладнень у хворих на РГЗ, які отримують неoad'ювантну хіміотерапію, залишається однією з найбільш актуальних у сучасній клінічній онкології. Висока частота вторинних імуносупресивних станів, що виникають як внаслідок злоякісного процесу, так і під впливом цитостатичної терапії, створює умови для реактивації латентних інфекцій, серед яких особливе місце займають герпесвіруси. Враховуючи здатність герпесвірусів до довічної персистенції в організмі людини та їхню активацію у періоди зниження імунологічної резистентності, вивчення особливостей реактивації герпесвірусних інфекцій у пацієнтів онкологічного профілю має важливе клінічне та прогностичне значення [168, 170, 171].

Аналіз клінічних та патологічних характеристик групи, що була досліджена, показав, що більшість пацієток мали інвазивну протокову карциному, ступінь злоякісності G2, пухлини розміру T2 та метастатичне ураження регіонарних лімфатичних вузлів N1. Встановлені характеристики відповідають структурі пацієнтів, які найчастіше потребують проведення НАХТ у сучасній клінічній практиці [101, 107, 172]. Наявність місцево-поширених форм РГЗ, метастатичного ураження лімфатичних вузлів та необхідність проведення інтенсивної цитостатичної терапії можуть додатково посилювати ступінь імуносупресії та підвищувати ризик інфекційних ускладнень [173, 174, 175], зокрема реактивації латентних герпесвірусних інфекцій [176].

Відомо, що поліхіміотерапія при РГЗ спрямована на пригнічення проліферативної активності пухлинних клітин, однак її застосування супроводжується негативним впливом на клітинну та гуморальну ланки імунної системи. Особливо чутливими до дії цитостатиків є Т-лімфоцити, які відіграють ключову роль у контролі латентних вірусних інфекцій. Зниження активності CD4<sup>+</sup>- та CD8<sup>+</sup>-лімфоцитів, порушення продукції цитокінів,

дисбаланс гуморальної імунної відповіді створюють умови для переходу герпесвірусів із латентної фази у фазу активної реплікації. Саме тому отримані результати щодо підвищення частоти реактивації герпесвірусів на фоні НАХТ є патогенетично обґрунтованими [177], що підтверджується результатами нашого дослідження [159, 160, 161].

Результати, що були отримані при проведенні даного дослідження дозволили встановити, що НАХТ у хворих на РГЗ супроводжується суттєвим підвищенням частоти реактивації герпесвірусних інфекцій, що підтверджується як серологічними, так і молекулярно-біологічними даними. Отримані результати узгоджуються із сучасними уявленнями щодо ролі вторинного імунодефіциту у розвитку реактивації латентних вірусних інфекцій у пацієнтів, які отримують імуносупресивну терапію [166, 171, 178, 179].

Одним із найбільш важливих результатів проведеного дослідження стало встановлення високої частоти реактивації вірусу Епштейна–Барр у хворих на РГЗ при проведенні НАХТ [180, 181, 182].

Встановлене достовірне підвищення рівнів антитіл до раннього антигену (ЕА), нуклеарного антигену (НА) та капсидного антигену (VCA), а також суттєве збільшення частоти виявлення ДНК ВЕБ у слині та сироватці крові, що також підтверджують сучасні літературні дані, відповідно до яких ВЕБ є одним із найбільш чутливих до імуносупресії герпесвірусів [183, 184, 185].

Відомо, що ВЕБ персистує переважно у В-лімфоцитах та знаходиться під постійним контролем Т-клітинної ланки імунної системи. При пригніченні клітинного імунітету, яке спостерігається у пацієнтів на фоні НАХТ, порушується механізм контролю над латентною інфекцією, що сприяє переходу ВЕБ до активної реплікації [186, 187, 188, 189].

Особливої уваги заслуговує значне підвищення частоти виявлення ВЕБ ДНК у крові після завершення НАХТ. Якщо до початку терапії реплікативна активність ВЕБ у крові не визначалася, то після проведення НАХТ ДНК вірусу було виявлено у значної частини пацієнток. Це може свідчити про розвиток

системної реактивації інфекції та генералізацію вірусного процесу на фоні вираженої імуносупресії [190].

Системна реактивація ВЕБ має важливе клінічне значення, оскільки асоціюється з ризиком розвитку тяжких ускладнень, включаючи пневмоніти, ураження печінки, пролонговану астеною, синдром хронічної вірусної активації та погіршення переносимості протипухлинної терапії. Відомо також, що ВЕБ може впливати на проліферативну активність клітин та модулювати пухлинне мікрооточення, що потенційно може негативно впливати на перебіг онкологічного процесу [165, 191, 192, 193, 194, 195].

Важливим є факт, що найнижчі показники відносного ризику були встановлені саме для серологічних та молекулярних маркерів ВЕБ-інфекції. Це свідчить про найбільш виражений вплив НАХТ на реактивацію ВЕБ серед усіх досліджених герпесвірусів. Виявлені закономірності дозволяють розглядати ВЕБ як один із ключових маркерів інфекційних ускладнень у хворих на РГЗ, які проходять НАХТ [191, 192, 193, 196].

Не менш важливим результатом дослідження є встановлення високої частоти реактивації вірусу простого герпесу 1 типу (ВПГ-1). Після завершення курсу НАХТ відзначалося достовірне підвищення рівнів IgM та IgG до ВПГ-1, а також значне зростання частоти виявлення ДНК ВПГ-1 у слині [197, 198, 199].

В дослідженні, що було проведено, клінічна маніфестація реактивації ВПГ-1 проявлялася лабіальним герпесом, герпетичними ураженнями слизової оболонки носової порожнини та герпетичним стоматитом, що корелювало з даними, отриманими науковцями при інших дослідженнях [197, 198, 199].

Отримані результати мають важливе практичне значення, оскільки ураження слизових оболонок у пацієнтів, які отримують НАХТ, можуть суттєво погіршувати якість життя, обмежувати харчування, сприяти розвитку вторинної бактеріальної інфекції та підвищувати ризик відтермінування чергових курсів хіміотерапії. Реактивація ВПГ-1 у даній категорії пацієнтів є закономірним наслідком пригнічення клітинного імунітету. Відомо, що ВПГ-

1 персистує у сенсорних гангліях нервової системи та активується під впливом стресу, імуносупресії, токсичних факторів та інших несприятливих чинників. Проведення НАХТ створює сприятливі умови для реактивації вірусу, що підтверджується отриманими результатами [198, 199, 200].

Підвищення рівнів IgG до ВПГ-1 після завершення терапії може свідчити про активацію гуморальної імунної відповіді у відповідь на реактивацію латентної інфекції. Одночасне зростання частоти виявлення ДНК ВПГ-1 у слині підтверджує наявність активної реплікації вірусу.

Результати дослідження також продемонстрували значну частоту реактивації HHV-6. Встановлено достовірне підвищення рівнів IgG та частоти виявлення ДНК HHV-6 у слині після завершення НАХТ. Особливу увагу привертає встановлена асоціація HHV-6 та ВЕБ у значної частини пацієнок [201, 202, 203].

На сучасному етапі відомо, що HHV-6 має виражені імуномодулюючі властивості та здатний впливати на функціональний стан Т-лімфоцитів. Деякі дослідники розглядають HHV-6 як тригер реактивації інших герпесвірусів, зокрема ВЕБ [203]. Виявлена асоціація між HHV-6 та ВЕБ у даному дослідженні може свідчити про взаємопов'язані механізми реактивації герпесвірусів на фоні імуносупресії.

Реактивація HHV-6 може супроводжуватися розвитком тривалої астенії, субфебрилітету, порушень загального самопочуття та додатково погіршувати переносимість препаратів, що застосовуються для протипухлинної терапії. У пацієнтів з вираженим імунодефіцитом HHV-6 також асоціюється з ризиком розвитку енцефалітів, пневмонітів та інших тяжких ускладнень [201, 203].

Дослідження реактивації *Varicella zoster virus* (VZV) продемонструвало, що проведення НАХТ також супроводжується підвищенням частоти реактивації даного вірусу. Встановлено достовірне підвищення рівнів IgG до VZV та виявлення ДНК вірусу у слині після завершення терапії [166].

Клінічна реактивація VZV проявлялася розвитком оперізуючого герпесу у частини пацієнок [166]. Найчастіше ураження локалізувалися на тулубі,

рідше – у ділянці лицевого черепа та по ходу периферичних нервів. Отримані результати мають важливе клінічне значення, оскільки оперізуючий герпес у пацієнтів онкологічного профілю характеризується більш тяжким перебігом, високим ризиком постгерпетичної невралгії та суттєвим погіршенням якості життя.

Відомо, що реактивація VZV є характерною саме для станів вторинного імунодефіциту. Зниження активності клітинного імунітету створює умови для реактивації вірусу, який тривало персистує у сенсорних гангліях. Проведення НАХТ, особливо при використанні антрациклінів та таксанів, може значно підвищувати ризик розвитку оперізуючого герпесу [112].

Менш виражена, але клінічно значуща реактивація була встановлена для цитомегаловірусу (ЦМВ) та ВПГ-2. Після завершення НАХТ відзначалося підвищення рівнів IgG до ЦМВ та ВПГ-2, а також виявлення ДНК ЦМВ у слині та крові у частини пацієнток. Незважаючи на нижчу частоту реактивації порівняно з ВЕБ або ВПГ-1, реактивація ЦМВ має важливе клінічне значення. У пацієнтів з імуносупресією ЦМВ може призводити до розвитку тяжких системних ускладнень, включаючи ураження легень, печінки, сітківки ока та генералізовані форми інфекції [204].

Відсутність статистично значущих змін окремих маркерів, зокрема ЦМВ IgM, ВПГ-2 IgM та ДНК HHV-6 у крові, може бути пов'язана із відносно невеликою вибіркою пацієнтів або особливостями перебігу латентної інфекції. Водночас, навіть тенденція до підвищення частоти реактивації даних вірусів, свідчить про необхідність подальшого моніторингу цих інфекційних агентів у хворих на РГЗ [127, 168, 191, 197, 205].

Проведений аналіз відносного ризику реактивації герпесвірусів підтвердив, що НАХТ є вагомим фактором ризику активації латентних герпесвірусних інфекцій. Найбільш виражений вплив було встановлено для ВЕБ, що підтверджувалося найнижчими показниками відносного ризику та високим рівнем статистичної значущості [112, 127, 168, 191, 197, 205].

Виявлені закономірності дозволяють припустити, що реактивація герпесвірусних інфекцій може негативно впливати не лише на загальний стан пацієнтів, але й на ефективність протипухлинного лікування. Інфекційні ускладнення можуть призводити до необхідності відтермінування курсів НАХТ, зниження доз цитостатиків, погіршення переносимості терапії та збільшення тривалості лікування [164, 197].

Особливу клінічну значущість має можливий взаємозв'язок між реактивацією герпесвірусів та розвитком токсичних ускладнень НАХТ. Відомо, що вірусна активація може посилювати прояви астеничного синдрому, поглиблювати цитопенії, сприяти розвитку мукозитів та погіршувати регенерацію тканин. Це створює додаткове навантаження на організм пацієнтів та може негативно впливати на результати лікування [141, 142, 200].

Отримані результати обґрунтовують необхідність впровадження системного моніторингу герпесвірусних інфекцій у хворих на РГЗ при проведенні НАХТ. Запропонована схема моніторингу базується на поетапному підході та включає передтерапевтичний скринінг, динамічне спостереження під час лікування, корекційний етап та післятерапевтичний контроль [35, 111, 167].

Передтерапевтичний етап має важливе значення для формування груп ризику реактивації герпесвірусних інфекцій. Проведення серологічних та молекулярно-біологічних досліджень дозволяє виявити пацієнтів із латентною активністю вірусів або ознаками субклінічної реактивації ще до початку НАХТ [35, 111, 167].

Особливе значення має оцінка імунного статусу пацієнтів із визначенням показників клітинного та гуморального імунітету. Відомо, що саме порушення Т-клітинної ланки імунітету є одним із головних факторів реактивації герпесвірусів. Тому включення імунограми до алгоритму обстеження є патогенетично обґрунтованим [21, 25, 94, 110, 159, 160, 161].

Етап динамічного моніторингу дозволяє своєчасно виявляти ознаки реактивації герпесвірусних інфекцій під час проведення НАХТ. Проведення

ПЛР-досліджень у пацієнтів групи високого ризику дає можливість діагностувати реплікативну активність вірусів ще до появи клінічних симптомів [112, 119, 136, 170, 197, 206].

Важливим компонентом запропонованого алгоритму є позаплановий контроль у разі появи клінічних ознак інфекційного процесу. Своєчасне виявлення реактивації герпесвірусів створює передумови для раннього призначення протівірусної терапії та профілактики тяжких ускладнень. Корекційний етап передбачає застосування протівірусних препаратів та контроль ефективності лікування за допомогою ПЛР-моніторингу. Використання ацикловіру або валацикловіру при реактивації ВПГ та VZV є патогенетично обґрунтованим та відповідає сучасним клінічним рекомендаціям [64, 111, 207].

Післятерапевтичний етап дозволяє оцінити ступінь відновлення імунної системи та ризик віддаленої реактивації герпесвірусних інфекцій. У частини пацієнтів імуносупресивний ефект НАХТ може зберігатися тривалий час після завершення лікування, що потребує подальшого клінічного та лабораторного спостереження. Практичне значення отриманих результатів полягає у можливості персоналізації супровідної терапії у хворих на РГЗ, оскільки виявлення пацієнтів групи високого ризику реактивації герпесвірусів дозволяє своєчасно проводити профілактичні та лікувальні заходи, спрямовані на зниження частоти інфекційних ускладнень. Таким чином, впровадження запропонованої схеми моніторингу у клінічну практику може сприяти зменшенню кількості випадків переривання або відтермінування НАХТ, покращенню переносимості лікування та підвищенню його ефективності.

Резюмуючи вищезазначене, можна прийти до висновку, що НАХТ у хворих на РГЗ супроводжується порушеннями з боку клітинної та гуморальної ланок імунітету, що асоційовано з високою частотою реактивації герпесвірусних інфекцій. Найбільш виражені зміни встановлено для ВЕБ, ВПГ-1 та HHV-6, що відзначалося вірогідним підвищенням рівнів специфічних антитіл та частоти виявлення вірусної ДНК у біологічних

середовищах. Реактивація герпесвірусів асоціювалася з розвитком клінічних проявів інфекції, погіршенням переносимості протипухлинної терапії та ризиком виникнення інфекційних ускладнень.

Комплексний моніторинг імунологічних параметрів, серологічних показників та реплікативної активності герпесвірусів у пацієнток, які проходять неоад'ювантну хіміотерапію, має важливе клініко-прогностичне значення. Своєчасне виявлення реактивації латентних герпесвірусних інфекцій дозволяє проводити ранню профілактику та корекцію інфекційних ускладнень, оптимізувати супровідну терапію та зменшувати ризик відтермінування або модифікації курсів хіміотерапії. Застосування системного вірусологічного та імунологічного контролю сприяє покращенню переносимості лікування, зниженню частоти ускладнень та підвищенню ефективності комплексної терапії хворих на рак грудної залози.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі вирішено актуальне наукове завдання – проаналізовано та оцінено значущість змін імунних показників та частоти реактивації герпесвірусних інфекцій у хворих на рак грудної залози при проведенні неoad'ювантної хіміотерапії з рекомендацією алгоритму моніторингу щодо профілактики реактивації латентних інфекцій та підвищення ефективності лікування.

1. За даними ретроспективного аналізу історій хвороб хворих на рак грудної залози, що знаходилися на лікуванні у Комунальному некомерційному підприємстві Харківської обласної ради «Обласний центр онкології та отримували неoad'ювантну хіміотерапію, спостерігались значні зміни клініко-лабораторних показників, що проявилось розвитком анемії (66,7%), нейтропенії (84,8%), ознаками гепатотоксичності, синдромом гіперкоагуляції та численними токсичними ускладненнями з боку шлунково-кишкового тракту, шкіри та нервової системи.
2. Проведення неoad'ювантної хіміотерапії супроводжується вираженим пригніченням клітинної ланки імунітету, що характеризується достовірним зниженням кількості CD3<sup>+</sup> (p<0,01), CD4<sup>+</sup> (p<0,01), CD8<sup>+</sup> (p<0,001), CD16<sup>+</sup> (p<0,05) та CD20<sup>+</sup> лімфоцитів (p<0,05), а також зростанням популяції CD8<sup>+</sup>CD28<sup>-</sup> клітин (p<0,001), що свідчить про розвиток імуносупресії та виснаження функціональних резервів імунної системи.
3. Дослідження стану місцевого гуморального імунітету виявило вірогідне зниження концентрації sIgA у 1,6 рази, IgA у 1,6 рази та лізоциму у 1,4 у слині після завершення лікування, що свідчить про ослаблення факторів мукозального захисту та підвищення ризику інфекційних ускладнень. Показники системного гуморального імунітету після закінчення курсу терапії характеризувалися вірогідним зниженням

рівнів IgM у 1,9 рази, IgG 1,4 рази, тоді як рівень IgA у 2,9 рази перевищував контрольні значення.

4. Встановлено, що імунологічні порушення, які виникають на тлі хіміотерапії, створюють сприятливі умови для реактивації латентних герпесвірусних інфекцій, що підтверджується достовірним збільшенням частоти виявлення серологічних та молекулярно-генетичних маркерів герпесвірусів у процесі лікування.
5. Найбільш виражений ефект впливу НАХТ виявлено при реактивації ВЕБ-інфекції (ВЕБ NA IgG, ВР на рівні 0,035 (95% ДІ 0,011-0,109;  $p < 0,001$ ;  $\chi^2 = 49,001$ ) та ВЕБ VCA IgG - ВР на рівні 0,040 (95% ДІ 0,015-0,110;  $p < 0,001$ ;  $\chi^2 = 51,822$ ). До групи високого ризику віднесено ВПГ-1 та ВПГ-6, що мають високу частоту реактивації (ВР на рівні 0,141 (95% ДІ 0,065-0,307;  $p < 0,001$ ;  $\chi^2 = 26,339$ ); ВПГ-6 IgG (ВР на рівні 0,288 (95% ДІ 0,135-0,614;  $p < 0,001$ ;  $\chi^2 = 10,880$ ); та виражену реплікативну активність ВПГ-1 ДНК (слина) (ВР на рівні 0,089 (95% ДІ 0,020-0,405;  $p < 0,001$ ;  $\chi^2 = 13,906$ ).
6. Результати дослідження стали підґрунтям для розробки алгоритму моніторингу герпесвірусних інфекцій у хворих на рак грудної залози при проведенні НАХТ, який передбачає комплексну оцінку клінічних, імунологічних, серологічних та молекулярно-генетичних показників з метою раннього виявлення реактивації інфекції, проводити профілактичні та лікувальні заходи, знижувати частоту інфекційних ускладнень і підвищувати ефективність терапії.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Результати дисертаційної роботи можуть бути впроваджені у практику сімейних лікарів, онкологів, хіміотерапевтів, клінічних імунологів, інфекціоністів, дерматологів, отоларингологів і спрямовані на підвищення ефективності хіміотерапії у пацієнтів на рак грудної залози.

1. Пацієнткам на рак грудної залози при проведенні неoad'ювантної хіміотерапії рекомендовано включення в дослідження показників імунного статусу та серологічних маркерів герпесвірусів.

2. З метою профілактики реактивації герпесвірусних інфекцій, оптимізації терапії та надання персоналізованої допомоги запропоновано алгоритм ведення пацієток на рак грудної залози при проведенні неoad'ювантної хіміотерапії з рекомендаціями щодо моніторингу імунологічних, серологічних та молекулярно-генетичних показників.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Ferlay J., Ervik M., Lam F., Laversanne M., Colombet M., Mery L., Piñeros M., Znaor A., Soerjomataram I., Bray F. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2024. URL: <https://gco.iarc.who.int/today> [last viewed 10.02.2025].
2. Sung H., Ferlay J., Siegel R. L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021. May, V. 71(3). P. 209–249. doi: 10.3322/caac.21660.
3. WHO. Global Breast Cancer Initiative Progress Report. 2023–2024. URL: <https://www.who.int/initiatives/global-breast-cancer-initiative> [last viewed 08.05.2025].
4. Національний канцер-реєстр України. Бюлетень «Рак в Україні», 2023–2024. URL: [http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL\\_26/index.htm](http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_26/index.htm) [last viewed 28.03.2025].
5. Bray F., Laversanne M., Sung H., Ferly J., Siegel R. L., Soerjomataram I., Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* 2004. May-Jun. V. 74(3). P. 229–263. doi: 10.3322/caac.21834.
6. Giaquinto A. N., Sung H., Miller K. D., Kramer J. L., Newman L. A., Minihan A., Jemal A., Siegel R. L. Breast cancer statistics, 2022. *CA Cancer J. Clin.* 2022. Nov. V. 72(6). P. 524–541. doi: 10.3322/caac.21754.
7. Marian D., Fulop Z. Z., Fulop R. L., Molnar A. H., Scurtu A., Andercou O. Locally advanced breast cancer in Eastern European developing countries. *Ann Ital Chir.* 2023. V. 94. P. 346–350. PMID: 37794812.
8. Siegel R. L., Giaquinto A. N., Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin.* 2024. Jan-Feb. V. 74(1). P. 12–49. doi: 10.3322/caac.21820.
9. Erratum to «Cancer statistics, 2024». *CA Cancer J Clin.* 2024. Mar-Apr. V. 74(2). P. 203. doi: 10.3322/caac.21830.

10. Erratum for: *CA Cancer J Clin.* 2024. Jan-Feb. V. 74(1). P. 12–49. doi: 10.3322/caac.21820.
11. Terry M. B., Colditz G. A. Epidemiology and Risk Factors for Breast Cancer: 21st Century Advances, Gaps to Address through Interdisciplinary Science. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2023. Sep 1. V. 13(9). a041317. doi: 10.1101/cshperspect.a041317.
12. Xiong X., Zheng L.-W., Ding Yu., Chen Y.-F., Cai Yu.-W., Wang L.-P., Huang L., Liu C.-C., Shao Z.-M., Yu K.-D. Breast cancer: pathogenesis and treatments. *Signal Transduct Target Ther.* 2025. Feb 19. V. 10(1). P. 49. doi: 10.1038/s41392-024-02108-4.
13. Hickey M., Basu P., Sassarini J., Stegmann M. E., Weiderpass E., Chilowa K. N., Yip Ch.-H., Partridge A. H., Brennan D. J. Managing menopause after cancer. *Lancet.* 2024. Mar 9. V. 403(10430). P. 984–996. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02802-7.
14. Hu C., Hart S. N., Gnanaolivu R., Huang H., Lee K. Y., Na J., Gao C., Lilyquist J., Yadav S., Boddicker N. J., Samara R., Klebba J., Ambrosone C. B., Anton-Culver H., Auer P., Bandera E. V., Bernstein L., Bertrand K. A., Burnside E. S., Carter B. D., Eliassen H., Gapstur S. M., Gaudet M., Haiman C., Hodge J. M., Hunter D. J., Jacobs E. J., John E. M., Kooperberg C., Kurian A. W., Le Marchand L., Lindstroem S., Lindstrom T., Ma H., Neuhausen S., Newcomb P. A., O'Brien K. M., Olson J. E., Ong I. M., Pal T., Palmer J. R., Patel A. V., Reid S., Rosenberg L., Sandler D. P., Scott C., Tamimi R., Taylor J. A., Trentham-Dietz A., Vachon C. M., Weinberg C., Yao S., Ziogas A., Weitzel J. N., Goldgar D. E., Domchek S. M., Nathanson K. L., Kraft P., Polley E. C., Couch F. J. A Population-Based Study of Genes Previously Implicated in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2021. Feb 4. V. 384(5). P. 440–451. doi: 10.1056/NEJMoa2005936.
15. Katsura C., Ogunmwonyi I., Kankam H. K., Saha S. Breast cancer: presentation, investigation and management. *Br J Hosp Med (Lond).* 2022. Feb 2. V. 83(2). P. 1–7. doi: 10.12968/hmed.2021.0459.

16. Feng Y., Spezia M., Huang S., Yuan Ch., Zeng Z., Zhang L., Ji X., Liu W., Huang B., Luo W., Liu B., Lei Ya., Du S., Vuppalapati A., Luu H. H., Haydon R. C., He T.-Ch., Ren G. Breast cancer development and progression: risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. *Genes Dis.* 2018. May 12. V. 5(2). P. 77–106. doi: 10.1016/j.gendis.2018.05.001.
17. Barzaman K., Karami J., Zarei Z., Hosseinzadeh A., Kazemi M. H., Moradi-Kalbolandi S., Safari E., Farahmand L. Breast cancer: Biology, biomarkers, and treatments. *Int Immunopharmacol.* 2020. Jul. V. 84. 106535. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106535.
18. Swanton C., Bernard E., Abbosh C., André F., Auwerx J., Balmain A., Barsagi D., Bernards R., Bullman S., DeGregori J., Elliott C., Erez A., Evan G., Febbraio M. A., Hidalgo A., Jamal-Hanjani M., Joyce J. A., Kaiser M., Lamia K., Locasale J. W., Loi Sh., Malanchi A., White E., Winkler F., Wood J. N., Vousden K. H., Hanahan D. Embracing cancer complexity: Hallmarks of systemic disease. *Cell.* 2024. Mar 28. V. 187(7).P. 1589–1616. doi: 10.1016/j.cell.2024.02.009.
19. Waks A. G., Winer E. P. Breast Cancer Treatment: A Review. *JAMA.* 2019. Jan 22. V. 321(3). P. 288–300. doi: 10.1001/jama.2018.19323.
20. Nolan E., Lindeman G. J., Visvader J. E. Deciphering breast cancer: from biology to the clinic. *Cell.* 2023. Apr 13. V. 186(8). P. 1708–1728. doi: 10.1016/j.cell.2023.01.040.
21. Onkar S. S., Carleton N. M., Lucas P. C., Bruno T. C., Lee A. V., Vignali D. A. A., Oesterreich S. The Great Immune Escape: Understanding the Divergent Immune Response in Breast Cancer Subtypes. *Cancer Discov.* 2023. Jan 9. V. 13(1). P. 23–40. doi: 10.1158/2159-8290.CD-22-0475.
22. Schreiber R. D., Old L. J., Smyth M. J. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science.* 2011. Mar 25. V. 331(6024). P. 1565–1570. doi: 10.1126/science.1203486.

23. Sammut S.-J., Galson J. D., Minter R. Sun B., Chin S.-F., De Mattlos-Arruda L., Finch D. K., Schätzle S., Dias J., Rueda O. M., Seoane J., Osbourn J., Caldas C., Bashford-Rogers R. J. M. Predictability of B cell clonal persistence and immunosurveillance in breast cancer. *Nat Immunol.* 2024. V. 25. P. 916–924. doi: [10.1038/s41590-024-01821-0](https://doi.org/10.1038/s41590-024-01821-0)
24. Werner L., Dor C., Salamon N., Nagar M., Shouval D. S. T and B Cell Receptor Immune Repertoire Analysis using Next-generation Sequencing. *J Vis Exp.* 2021. Jan 12. (167). doi: [10.3791/61792](https://doi.org/10.3791/61792).
25. Li R., Lv W., Wang D. L., Chen N. A Systematic Review of Immune Cell Roles in Breast Cancer Immunotherapy. *Cancer Rep (Hoboken).* 2025. May. V. 8(5). e70217. doi: [10.1002/cnr2.70217](https://doi.org/10.1002/cnr2.70217).
26. Masina R., Caldas C. Precision Cancer Medicine 2.0-Oncology in the postgenomic era. *Mol Oncol.* 2024. Sep. V. 18(9). P. 2065–2069. doi: [10.1002/1878-0261.13707](https://doi.org/10.1002/1878-0261.13707).
27. Anampa J., Makower D., Sparano J. A. Progress in adjuvant chemotherapy for breast cancer: an overview. *BMC Med.* 2015 V. 13. 195. doi: [10.1186/s12916-015-0439-8](https://doi.org/10.1186/s12916-015-0439-8).
28. Wang Z., Chen J. Q., Liu J. L., Qin X. G. Serious neutropenia following neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer: A case report. *Oncol Lett.* 2016. Feb. V. 11(2). P. 1597–1599. doi: [10.3892/ol.2016.4077](https://doi.org/10.3892/ol.2016.4077).
29. Partridge A. H., Burstein H. J., Winer E. P. Side Effects of Chemotherapy and Combined Chemohormonal Therapy in Women With Early-Stage Breast Cancer. *JNCI Monographs.* 2001. Dec. V. 2001(30). P. 135–142. doi: [10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a003451](https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a003451)
30. Gianni L., Pienkowski T., Im Y. H., Tseng L. M., Liu M. C., Lluch A., Starosławska E., de la Haba-Rodriguez J., Im S. A., Pedrini J. L., Poirier B., Morandi P., Semiglazov V., Srimuninnimit V., Bianchi G. V., Magazzù D., McNally V., Douthwaite H., Ross G. Valagussa P. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a

- multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2016. Jun. V. 17(6). P. 791–800. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00163-7.
31. Ito M., Horimoto Y., Sasaki R., Miyazaki S., Orihata G., Saito M. Cardiotoxicity after Additional Administration of Pertuzumab following Long-Term Trastuzumab: Report of 2 Cases. *Case Rep Oncol.* 2021. Feb 23. V. 14(1). P. 62–66. doi: 10.1159/000513002.
  32. Sendur M. A., Aksoy S., Altundag K.. Cardiotoxicity of novel HER2-targeted therapies. *Curr Med Res Opin.* 2013. Aug. V. 29(8). P. 1015–1024. doi: 10.1185/03007995.2013.807232.
  33. Bondarenko I. M., Phokhach A. V. The characteristics of side effects of different modes of chemotherapy for breast cancer. *Med. perspekt.* 2016. Mar 9. V. 21(1). P. 23–26. doi: 10.26641/2307-0404.2016.1.63459.
  34. Handous I., Achour B., Marzouk M., Rouis S., Hazgui O., Brini I., Khelif A., Hannachi N., Boukadida J. Co-infections of human herpesviruses (CMV, HHV-6, HHV-7 and EBV) in non-transplant acute leukemia patients undergoing chemotherapy. *Virol J.* 2020. Mar 17. V. 17(1). 37. doi: 10.1186/s12985-020-01302-4.
  35. Sandherr M., Hentrich M., von Lilienfeld-Toal M., Massenkeil G., Neumann S, Penack O., Biehl L., Cornely O. A. Antiviral prophylaxis in patients with solid tumours and haematological malignancies-update of the Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Hematol.* 2015. Sep. V. 94(9). P. 1441–1450. doi: 10.1007/s00277-015-2447-3.
  36. Cohen J. I. Herpesvirus latency. *J Clin Invest.* 2020. Jul 1. V. 130(7). P. 3361–3369. doi: 10.1172/JCI136225.
  37. Hwang J. P., Barbo A. G., Perrillo R. P. Hepatitis B reactivation during cancer chemotherapy: an international survey of the membership of the American Association for the Study of Liver Diseases. *J Viral Hepat.* 2015. Mar. V. 22(3). P. 346–352. doi: 10.1111/jvh.12305.

38. Lustberg M. B., Kuderer N. M., Desai A., Bergerot C., Lyman G. H. Mitigating long-term and delayed adverse events associated with cancer treatment: implications for survivorship. *Nat Rev Clin Oncol*. 2023. Aug. V. 20(8). P. 527–542. doi: 10.1038/s41571-023-00776-9.
39. Suarez-Almazor M., Pinnix C., Bhoo-Pathy N., Lu Q., Sedhom R., Parikh R. B. Quality of life in cancer care. *Med*. 2021. Aug 13. V. 2(8). P. 885–888. doi: 10.1016/j.medj.2021.07.005.
40. Wu J., Fan D., Shao Z., Xu B., Ren G., Jiang Z., Wang Y., Jin F., Zhang J., Zhang Q., Ma F., Ma J., Wang Z., Wang S., Wang X., Wang S., Wang H., Wang T., Wang X., Wang J., Wang J., Wang B., Fu L., Li H., Shi Y., Gan L., Liu Y., Liu J., Liu Z., Liu Q., Sun Q., Cheng W., Yu K., Tong Z., Wu X., Song C., Zhang J., Zhang J., Li J., Li B., Li M., Li H., Yang W., Yang H., Yang B., Bu H., Shen J., Shen Z., Chen Y., Chen C., Pang D., Fan Z., Zheng Y., Yu X., Liu G., Hu X., Ling Y., Tang J., Yin Y., Geng C., Yuan P., Gu Y., Chang C., Cao X., Sheng Y., Huang Y., Huang J., Peng W., Zeng X., Xie Y., Liao N.; Committee of Breast Cancer Society, Chinese Anti-Cancer Association. CACA Guidelines for Holistic Integrative Management of Breast Cancer. *Holist Integr Oncol*. 2022. V. 1(1). 7. doi: 10.1007/s44178-022-00007-8.
41. Fletcher O., Houlston R. S. Architecture of inherited susceptibility to common cancer. *Nat Rev Cancer*. 2010. May. V. 10(5). P. 353–361. doi: 10.1038/nrc2840.
42. Beckmann M. W., Niederacher D., Schnürch H. G., Gusterson B. A., Bender H. G. Multistep carcinogenesis of breast cancer and tumour heterogeneity. *J Mol Med (Berl)*. 1997. Jun. V. 75(6). P. 429–439. doi: 10.1007/s001090050128.
43. Danhier P., Bański P., Payen V. L., Grasso D., Ippolito L., Sonveaux P., Porporato P. E. Cancer metabolism in space and time: Beyond the Warburg effect. *Biochim Biophys Acta Bioenerg*. 2017. Aug. V. 1858(8). P. 556–572. doi: 10.1016/j.bbabi.2017.02.001.

44. Knudson A. G. Hereditary cancer: two hits revisited. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1996. V. 122(3). P. 135–140. doi: 10.1007/BF01366952.
45. Yoshimura A., Imoto I., Iwata H. Functions of Breast Cancer Predisposition Genes: Implications for Clinical Management. *Int. J. Mol. Sci.* 2022. Jul 5. V. 23. 7481. doi: 10.3390/ijms23137481.
46. Khalizieva A., Moser S. C., Bouwman P., Jonkers J. BRCA1 and BRCA2: from cancer susceptibility to synthetic lethality. *Genes Dev.* 2025. Jan 7. V. 39(1-2). P. 86–108. doi: 10.1101/gad.352083.124.
47. Turajlic S., Sottoriva A., Graham T., Swanton C. Resolving genetic heterogeneity in cancer. *Nat Rev Genet.* 2019. Jul. V. 20(7). P. 404–416. doi: 10.1038/s41576-019-0114-6. Erratum in: *Nat Rev Genet.* 2020. Jan. V. 21(1). P. 65. doi: 10.1038/s41576-019-0188-1.
48. Nicolini A., Ferrari P., Duffy M. J. Prognostic and predictive biomarkers in breast cancer: Past, present and future. *Semin Cancer Biol.* 2018. Oct. V. 52(Pt 1). P. 56–73. doi: 10.1016/j.semcancer.2017.08.010.
49. Dong Z. Highlights of recent cancer research. *Holist Integ Oncol.* 2022. V. 1. 2. doi: 10.1007/s44178-022-00003-y.
50. Nindrea R. D., Aryandono T., Lazuardi L., Dwiprahasto I. Family History of Breast Cancer and Breast Cancer Risk between Malays Ethnicity in Malaysia and Indonesia: A Meta-Analysis. *Iran J Public Health.* 2019. Feb. V. 48(2). P. 198–205. PMID: 31205873. PMCID: PMC6556193.
51. Breast Cancer Association Consortium; Dorling L., Carvalho S., Allen J., González-Neira A., Luccarini C., Wahlström C., Pooley K. A., Parsons M. T., Fortuno C., Wang Q., Bolla M. K., Dennis J., Keeman R., Alonso M. R., Álvarez N., Herraes B., Fernandez V., Núñez-Torres R., Osorio A., Valcich J., Li M., Törngren T., Harrington P. A., Baynes C., Conroy D. M., Decker B., Fachal L., Mavaddat N., Ahearn T., Aittomäki K., Antonenkova N. N., Arnold N., Arveux P., Ausems M. G. E. M., Auvinen P., Becher H., Beckmann M. W., Behrens S., Bermisheva M., Białkowska K., Blomqvist C., Bogdanova N. V., Bogdanova-Markov N., Bojesen S. E., Bonanni B.,

Børresen-Dale A. L., Brauch H., Bremer M., Briceno I., Brüning T., Burwinkel B., Cameron D. A., Camp N. J., Campbell A., Carracedo A., Castelao J. E., Cessna M. H., Chanock S. J., Christiansen H., Collée J. M., Cordina-Duverger E., Cornelissen S., Czene K., Dörk T., Ekici A. B., Engel C., Eriksson M., Fasching P. A., Figueroa J., Flyger H., Försti A., Gabrielson M., Gago-Dominguez M., Georgoulas V., Gil F., Giles G. G., Glendon G., Garcia E. B. G., Alnæs G. I. G., Guénel P., Hadjisavvas A., Haeberle L., Hahnen E., Hall P., Hamann U., Harkness E. F., Hartikainen J. M., Hartman M., He W., Heemskerk-Gerritsen B. A. M., Hillemanns P., Hogervorst F. B. L., Hollestelle A., Ho W. K., Hooning M. J., Howell A., Humphreys K., Idris F., Jakubowska A., Jung A., Kapoor P. M., Kerin M. J., Khusnutdinova E., Kim S. W., Ko Y. D., Kosma V. M., Kristensen V. N., Kyriacou K., Lakeman I. M. M., Lee J. W., Lee M. H., Li J., Lindblom A., Lo W. Y., Loizidou M. A., Lophatananon A., Lubiński J., MacInnis R. J., Madsen M. J., Mannermaa A., Manoochehri M., Manoukian S., Margolin S., Martinez M. E., Maurer T., Mavroudis D., McLean C., Meindl A., Mensenkamp A. R., Michailidou K., Miller N., Mohd Taib N. A., Muir K., Mulligan A. M., Nevanlinna H., Newman W. G., Nordestgaard B. G., Ng P. S., Oosterwijk J. C., Park S. K., Park-Simon T. W., Perez J. I. A., Peterlongo P., Porteous D. J., Prajzendanc K., Prokofyeva D., Radice P., Rashid M. U., Rhenius V., Rookus M. A., Rüdiger T., Saloustros E., Sawyer E. J., Schmutzler R. K., Schneeweiss A., Schürmann P., Shah M., Sohn C., Southey M. C., Surowy H., Suvanto M., Thanassitthichai S., Tomlinson I., Torres D., Truong T., Tzardi M., Valova Y., van Asperen C. J., Van Dam R. M., van den Ouweland A. M. W., van der Kolk L. E., van Veen E. M., Wendt C., Williams J. A., Yang X. R., Yoon S. Y., Zamora M. P., Evans D. G., de la Hoya M., Simard J., Antoniou A. C., Borg Å., Andrulis I. L., Chang-Claude J., García-Closas M., Chenevix-Trench G., Milne R. L., Pharoah P. D. P., Schmidt M. K., Spurdle A. B., Vreeswijk M. P. G., Benitez J., Dunning A. M., Kvist A., Teo S. H., Devilee P., Easton D. F. Breast Cancer Risk Genes

- Association Analysis in More than 113,000 Women. *N Engl J Med*. 2021. Feb 4. V. 384(5). P. 428–439. doi: 10.1056/NEJMoa1913948.
52. Narod S. A. Which Genes for Hereditary Breast Cancer? *N Engl J Med*. 2021. Feb 4. V. 384(5). P. 471–473. doi: 10.1056/NEJMe2035083.
53. Yu K. D., Huang A. J., Fan L., Li W. F., Shao Z. M. Genetic variants in oxidative stress-related genes predict chemoresistance in primary breast cancer: a prospective observational study and validation. *Cancer Res*. 2012. Jan 15. V. 72(2). P. 408–419. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-2998.
54. Yu K. D., Di G. H., Fan L., Wu J., Hu Z., Shen Z. Z., Huang W., Shao Z. M. A functional polymorphism in the promoter region of GSTM1 implies a complex role for GSTM1 in breast cancer. *FASEB J*. 2009. Jul. V. 23(7). P. 2274–2287. doi: 10.1096/fj.08-124073.
55. Yu K. D., Di G. H., Yuan W. T., Fan L., Wu J., Hu Z., Shen Z. Z., Zheng Y., Huang W., Shao Z. M. Functional polymorphisms, altered gene expression and genetic association link NRH:quinone oxidoreductase 2 to breast cancer with wild-type p53. *Hum Mol Genet*. 2009. Jul 1. V. 18(13). P. 2502–2517. doi: 10.1093/hmg/ddp171.
56. Lin C. J., Jin X., Ma D., Chen C., Ou-Yang Y., Pei Y. C., Zhou C. Z., Qu F. L., Wang Y. J., Liu C. L., Fan L., Hu X., Shao Z. M., Jiang Y. Z. Genetic interactions reveal distinct biological and therapeutic implications in breast cancer. *Cancer Cell*. 2024. Apr 8. V. 42(4). P. 701–719. e12. doi: 10.1016/j.ccell.2024.03.006.
57. Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group; Key T. J., Appleby P. N., Reeves G. K., Travis R. C., Alberg A. J., Barricarte A., Berrino F., Krogh V., Sieri S., Brinton L. A., Dorgan J. F., Dossus L., Dowsett M., Eliassen A. H., Fortner R. T., Hankinson S. E., Helzlsouer K. J., Hoff man-Bolton J., Comstock G. W., Kaaks R., Kahle L. L., Muti P., Overvad K., Peeters P. H., Riboli E., Rinaldi S., Rollison D. E., Stanczyk F. Z., Trichopoulos D., Tworoger S. S., Vineis P. Sex hormones and risk of breast cancer in premenopausal women: a collaborative reanalysis of individual

- participant data from seven prospective studies. *Lancet Oncol.* 2013. Sep. V. 14(10). P. 1009–1019. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70301-2.
58. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet.* 1997. Oct 11. V. 350(9084). P. 1047–1059. Erratum in: *Lancet.* 1997. Nov 15. V. 350(9089). 1484. PMID: 10213546.
59. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol.* 2012. Nov. V. 13(11). P. 1141–1151. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70425-4.
60. Cui Y., Deming-Halverson S. L., Shrubsole M. J., Beeghly-Fadiel A., Fair A. M., Sanderson M., Shu X. O., Kelley M. C., Zheng W. Associations of hormone-related factors with breast cancer risk according to hormone receptor status among white and African American women. *Clin Breast Cancer.* 2014. Dec. V. 14(6). P. 417–425. doi: 10.1016/j.clbc.2014.04.003
61. Huang Y., Zhang X., Li W., Song F., Dai H., Wang J., Gao Y., Liu X., Chen C., Yan Y., Wang Y., Chen K. A meta-analysis of the association between induced abortion and breast cancer risk among Chinese females. *Cancer Causes Control.* 2014. Feb. V. 25(2). P. 227–236. doi: 10.1007/s10552-013-0325-7.
62. Pfeiffer R. M., Park Y., Kreimer A. R., Lacey J. V. Jr, Pee D., Greenlee R. T., Buys S. S., Hollenbeck A., Rosner B., Gail M. H., Hartge P. Risk prediction for breast, endometrial, and ovarian cancer in white women aged 50 y or older: derivation and validation from population-based cohort studies. *PLoS Med.* 2013. V. 10(7). e1001492. doi: 10.1371/journal.pmed.1001492.
63. Kumar N., Ehsan S., Banerjee S., Fernandez Perez C., Lhuillier I., Neuner J., Friebel-Klingner T., Fayanju O. M., Nair B., Niinuma S. A., Nampoothiri S., McCarthy A. M. The unique risk factor profile of triple-negative breast cancer:

- a comprehensive meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2024. Aug 1. V. 116(8). P. 1210–1219. doi: 10.1093/jnci/djae056.
64. Koo E., Henderson M. A., Dwyer M., Skandarajah A. R. Management and Prevention of Breast Cancer After Radiation to the Chest for Childhood, Adolescent, and Young Adulthood Malignancy. *Ann Surg Oncol.* 2015. Dec. V. 22(3). P. 545–551. doi: 10.1245/s10434-015-4596-y.
65. Namazi N., Irandoost P., Heshmati J., Larijani B., Azadbakht L. The association between fat mass and the risk of breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr.* 2019. Aug. V. 38(4). P. 1496–1503. doi: 10.1016/j.clnu.2018.09.013.
66. Gaudet M. M., Gapstur S. M., Sun J., Diver W. R., Hannan L. M., Thun M. J. Active smoking and breast cancer risk: original cohort data and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2013. Apr 17. V. 105(8). P. 515–525. doi: 10.1093/jnci/djt023.
67. Playdon M. C., Bracken M. B., Sanft T. B., Ligibel J. A., Harrigan M., Irwin M. L. Weight Gain After Breast Cancer Diagnosis and All-Cause Mortality: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2015. Sep 30. V. 107(12). djv275. doi: 10.1093/jnci/djv275.
68. Johnson K. E., Siewert K. M., Klarin D., Damrauer S. M.; VA Million Veteran Program; Chang K. M., Tsao P. S., Assimes T. L., Maxwell K. N., Voight B. F. The relationship between circulating lipids and breast cancer risk: A Mendelian randomization study. *PLoS Med.* 2020. Sep 11. V. 17(9). e1003302. doi: 10.1371/journal.pmed.1003302.
69. Diamantopoulou Z., Castro-Giner F., Schwab F. D., Foerster C., Saini M., Budinjas S., Strittmatter K., Krol I., Seifert B., Heinzelmann-Schwarz V., Kurzeder C., Rochlitz C., Vetter M., Weber W. P., Aceto N. The metastatic spread of breast cancer accelerates during sleep. *Nature.* 2022. Jul. V. 607(7917) P. 156–162. doi: 10.1038/s41586-022-04875-y.
70. Zeng Y., Guo Z., Wu M., Chen F., Chen L. Circadian rhythm regulates the function of immune cells and participates in the development of tumors. *Cell*

- Death Discov.* 2024. Apr 27. V. 10(1). 199. doi: 10.1038/s41420-024-01960-1.
71. Lee Y. Roles of circadian clocks in cancer pathogenesis and treatment. *Exp Mol Med.* 2021. Oct. V. 53(10) P. 1529–1538. doi: 10.1038/s12276-021-00681-0.
72. Miro C., Docimo A., Barrea L., Verde L., Cernea S., Sojat A. S., Marina L. V., Docimo G., Colao A., Dentice M., Muscogiuri G. «Time» for obesity-related cancer: The role of the circadian rhythm in cancer pathogenesis and treatment. *Semin Cancer Biol.* 2023. Jun. V. 91. P. 99–109. doi: 10.1016/j.semcancer.2023.03.003.
73. Kyu H. H., Bachman V. F., Alexander L. T., Mumford J. E., Afshin A., Estep K., Veerman J. L., Delwiche K., Iannarone M. L., Moyer M. L., Cercy K., Vos T., Murray C. J., Forouzanfar M. H. Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes, ischemic heart disease, and ischemic stroke events: systematic review and dose-response meta-analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *BMJ.* 2016. Aug 9. V. 354. i3857. doi: 10.1136/bmj.i3857.
74. Soldato D., Michiels S., Havas J., Di Meglio A., Pagliuca M., Franzoi M. A., Pistilli B., Iyengar N. M., Cottu P., Lerebours F., Coutant C., Bertaut A., Tredan O., Vanlemmens L., Jouannaud C., Hrab I., Everhard S., Martin A. L., André F., Vaz-Luis I., Jones L. W. Dose/Exposure Relationship of Exercise and Distant Recurrence in Primary Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2024. Sep 1. V. 42(25). P. 3022–3032. doi: 10.1200/JCO.23.01959.
75. Ma S., Guo C., Sun C., Han T., Zhang H., Qu G., Jiang Y., Zhou Q., Sun Y. Aspirin Use and Risk of Breast Cancer: A Meta-analysis of Observational Studies from 1989 to 2019. *Clin Breast Cancer.* 2021. Dec. V. 21(6).P. 552–565. doi: 10.1016/j.clbc.2021.02.005.
76. Zhong S., Chen L., Zhang X., Yu D., Tang J., Zhao J. Aspirin use and risk of breast cancer: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015. Nov. V. 24(11). P. 1645–1655. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0452.

77. Cao Y., Tan A. Aspirin might reduce the incidence of breast cancer: An updated meta-analysis of 38 observational studies. *Medicine (Baltimore)*. 2020. Sep 18. V. 99(38). e21917. doi: 10.1097/MD.00000000000021917.
78. Takkouche B., Regueira-Méndez C., Etminan M. Breast Cancer and Use of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs: A Meta-analysis. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2008. Oct 15. V. 100(20). P. 1439–1447. doi: 10.1093/jnci/djn324.
79. Elinav E., Nowarski R., Thaiss C. A., Jin Ch., Flavell R. A. Inflammation-induced cancer: crosstalk between tumours, immune cells and microorganisms. *Nat Rev Cancer*. 2013. V. 13. P. 759–771. doi: 10.1038/nrc3611.
80. Yang L., Li A., Wang Y., Zhang Y. Intratumoral microbiota: roles in cancer initiation, development and therapeutic efficacy. *Signal Transduct Target Ther*. 2023. Jan 16. V. 8(1). 35. doi: 10.1038/s41392-022-01304-4.
81. Zhang L., Yu L. The role of the microscopic world: Exploring the role and potential of intratumoral microbiota in cancer immunotherapy. *Medicine (Baltimore)*. 2024. May 17. V. 103(20). e38078. doi: 10.1097/MD.00000000000038078.
82. Liu W., Li Y., Wu P., Guo X., Xu Y, Jin L., Zhao D. The intratumoral microbiota: a new horizon in cancer immunology. *Front Cell Infect Microbiol*. 2024. Jul 29. V. 14. 1409464. doi: 10.3389/fcimb.2024.1409464.
83. Bhatt A. P., Redinbo M. R., Bultman S. J. The role of the microbiome in cancer development and therapy. *CA Cancer J Clin*. 2017. Jul 8. V. 67(4). P. 326–344. doi: 10.3322/caac.21398.
84. Vander Heiden M. G., Cantley L. C., Thompson C. B. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science*. 2009. May 22. V. 324(5930). P. 1029–1033. doi: 10.1126/science.1160809.
85. Molckovsky A., Fitzgerald B., Freedman O., Heisey R., Clemons M. Approach to inflammatory breast cancer. *Can Fam Physician*. 2009. Jan. V. 55(1). P. 25–31. PMID: 19155362; PMCID: PMC2628841.

86. Vesely M. D., Schreiber R. D. Cancer immunoediting: antigens, mechanisms, and implications to cancer immunotherapy. *Ann N Y Acad Sci.* 2013. May. V. 1284(1). P. 1–5. doi: 10.1111/nyas.12105.
87. Gómez V., Eykyn T. R., Mustapha R., Flores-Borja F., Male V., Barber P. R., Patsialou A., Green R., Panagaki F., Li C. W., Fruhwirth G. O., Ros S., Brindle K.M., Ng T. Breast cancer-associated macrophages promote tumorigenesis by suppressing succinate dehydrogenase in tumor cells. *Sci Signal.* 2020. Oct 6. V. 13(652). eaax4585. doi: 10.1126/scisignal.aax4585.
88. Li Y., Huang M., Wang M., Wang Y., Deng P., Li C., Huang J., Chen H., Wie Z., Ouyang Q., Zhao J., Lu Y., Su S. Tumor cells impair immunological synapse formation via central nervous system-enriched metabolite. *Cancer Cell.* 2024. Jun 10. V. 42(6). P. 985–1002. e18. doi: 10.1016/j.ccell.2024.05.006.
89. Ji P., Gong Y., Jin M. L., Wu H. L., Guo L. W., Pei Y. C., Chai W. J., Jiang Y. Z., Liu Y., Ma X. Y., Di G. H., Hu X., Shao Z. M. In vivo multidimensional CRISPR screens identify *Lgals2* as an immunotherapy target in triple-negative breast cancer. *Sci Adv.* 2022. Jul. V. 8(26). eabl8247. doi: 10.1126/sciadv.abl8247.
90. Iglesia M. D., Parker J. S., Hoadley K. A., Serody J. S., Perou C. M., Vincent B. G. Genomic Analysis of Immune Cell Infiltrates Across 11 Tumor Types. *J Natl Cancer Inst.* 2016. Jun 22. V. 108(11). djw144. doi: 10.1093/jnci/djw144.
91. Yim S., Hwang W., Han N., Lee D. Computational Discovery of Cancer Immunotherapy Targets by Intercellular CRISPR Screens. *Front Immunol.* 2022. May 16. V. 13. 884561. doi: 10.3389/fimmu.2022.884561.
92. Li S., Zhang N., Zhang H., Yang Z., Cheng Q., Wei K., Zhou M., Huang C. Deciphering the role of LGALS2: insights into tertiary lymphoid structure-associated dendritic cell activation and immunotherapeutic potential in breast cancer patients. *Mol Cancer.* 2024. Sep 30. V. 23(1). 216. doi: 10.1186/s12943-024-02126-4.

93. Jin M. L., Gong Y., Ji P., Hu X., Shao Z. M. In vivo CRISPR screens identify RhoV as a pro-metastasis factor of triple-negative breast cancer. *Cancer Sci.* 2023. Jun. V. 114(6). P. 2375–2385. doi: 10.1111/cas.15783.
94. Wang Y., Khalil A., Kamar A., Du M., Dinh T., McFarland C., Wang Z. Unveiling immune checkpoint regulation: exploring the power of *in vivo* CRISPR screenings in cancer immunotherapy. *Front Genet.* 2023. Dec 14. V. 14. 1304425. doi: 10.3389/fgene.2023.1304425.
95. Sarvari P., Sarvari P., Ramírez-Díaz I., Mahjoubi F., Rubio K.. Advances of Epigenetic Biomarkers and Epigenome Editing for Early Diagnosis in Breast Cancer. *Int J Mol Sci.* 2022. Aug 23. V. 23(17). 9521. doi: 10.3390/ijms23179521.
96. DeVita V. T. Jr, Chu E. A history of cancer chemotherapy. *Cancer Res.* 2008. Nov 1. V. 68(21). P. 8643–8653. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6611.
97. Ben-Dror J., Shalamov M., Sonnenblick A. The History of Early Breast Cancer Treatment. *Genes (Basel).* 2022. V. 13(6). 960. doi: 10.3390/genes13060960.
98. Bonadonna G., Brusamolino E., Valagussa P., Rossi A., Brugnattelli L., Brambilla C., De Lena M., Tancini G., Bajetta E., Musumeci R., Veronesi U. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Engl J Med.* 1976. Feb 19. V. 294(8). P. 405–410. doi: 10.1056/NEJM197602192940801.
99. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG); Peto R., Davies C., Godwin J., Gray R., Pan H. C., Clarke M., Cutter D., Darby S., McGale P., Taylor C., Wang Y. C., Bergh J., Di Leo A., Albain K., Swain S., Piccart M., Pritchard K. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet.* 2012. Feb 4. V. 379(9814). P. 432–444. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61625-5.
100. Barchiesi G., Mazzotta M., Krasniqi E., Pizzuti L., Marinelli D., Capomolla E., Sergi D., Amodio A., Natoli C., Gamucci T., Vizza E., Marchetti P., Botti C., Sanguineti G., Ciliberto G., Barba M., Vici P. Neoadjuvant Endocrine Therapy

- in Breast Cancer: Current Knowledge and Future Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2020. May 16. V. 21(10). 3528. doi: 10.3390/ijms21103528.
101. Verdial F. C., Mamtani A., Pawloski K. R., Sevilimedu V., D'Alfonso T. M., Zhang H., Gemignani M. L., Barrio A. V., Morrow M., Tadros A. B. The Effect of Age on Outcomes After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2022. Jun. V. 29(6). P. 3810–3819. doi: 10.1245/s10434-022-11367-w.
102. Tse T., Sehdev S., Seely J., Gravel D. H., Clemons M., Cordeiro E., Arnaout A. Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer: Review of the Evidence and Conditions That Facilitated Its Use during the Global Pandemic. *Curr Oncol*. 2021. Mar 24. V. 28(2). P. 1338–1347. doi: 10.3390/curroncol28020127.
103. An J., Peng C., Tang H., Liu X., Peng F. New Advances in the Research of Resistance to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer. *Int J Mol Sci*. 2021. Sep 6. V. 22(17). 9644. doi: 10.3390/ijms22179644.
104. Leon-Ferre R. A., Hieken T. J., Boughey J. C. The Landmark Series: Neoadjuvant Chemotherapy for Triple-Negative and HER2-Positive Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2021. Apr. V. 28(4). P. 2111–2119. doi: 10.1245/s10434-020-09480-9.
105. Wang H., Mao X. Evaluation of the Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *Drug Des Devel Ther*. 2020. Jun 18. V. 14. P. 2423–2433. doi: 10.2147/DDDT.S253961.
106. Stankowski-Drengler T. J., Livingston-Rosanoff D., Schumacher J. R., Hanlon B. M., Hitchcock M. E., Neuman H. B. Breast Cancer Outcomes of Neoadjuvant Versus Adjuvant Chemotherapy by Receptor Subtype: A Scoping Review. *J Surg Res*. 2020. Oct. V. 254. P. 83–90. doi: 10.1016/j.jss.2020.04.011.
107. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol*. 2018. Jan. V. 19(1). P. 27–39. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30777-5.

108. Golshan M., Loibl S., Wong S. M., Houber J. B., O'Shaughnessy J., Rugo H. S., Wolmark N., McKee M. D., Maag D., Sullivan D. M., Metzger-Filho O., Von Minckwitz G., Geyer C. E. Jr., Sikov W. M., Untch M. Breast Conservation After Neoadjuvant Chemotherapy for Triple-Negative Breast Cancer: Surgical Results From the BrighTNess Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg.* 2020. Mar 1. V. 155(3). e195410. doi: 10.1001/jamasurg.2019.5410. Erratum in: *JAMA Surg.* 2021. May 1. V. 156(5). 503. doi: 10.1001/jamasurg.2021.0396.
109. Fisher B., Bryant J., Wolmark N., Mamounas E., Brown A., Fisher E. R., Wickerham D. L., Begovic M., DeCillis A., Robidoux A., Margolese R. G., Cruz A. B., Hoehn J. L., Lees A. W., Dimitrov N. V., Bear H. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 1998. Aug. V. 16(8). P. 2672–2685. doi: 10.1200/JCO.1998.16.8.2672.
110. Rapoport B. L., Steel H. C., Benn C. A., Nayler S., Smit T., Heyman L., Theron A. J., Hlatshwayo N., Kwofie L. L. I., Meyer P. W. A., Anderson R. Dysregulation of systemic soluble immune checkpoints in early breast cancer is attenuated following administration of neoadjuvant chemotherapy and is associated with recovery of CD27, CD28, CD40, CD80, ICOS and GITR and substantially increased levels of PD-L1, LAG-3 and TIM-3. *Front Oncol.* 2023. Mar 30. V. 13. 1097309. doi: 10.3389/fonc.2023.1097309.
111. Malpica L., Moll S. Practical approach to monitoring and prevention of infectious complications associated with systemic corticosteroids, antimetabolites, cyclosporine, and cyclophosphamide in nonmalignant hematologic diseases. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2020. Dec 4. V. 2020(1). P. 319–327. doi: 10.1182/hematology.2020000116.
112. Feng W., Cohen J. I., Fischer S., Li L., Sneller M., Goldbach-Mansky R., Raab-Traub N., Delecluse H.-J., Kenney Sh. C. Reactivation of Latent Epstein–Barr Virus by Methotrexate: A Potential Contributor to Methotrexate-Associated

- Lymphomas. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2004. Nov 17. V. 96(22). P. 1691–1702. doi: 10.1093/jnci/djh313.
113. Portielje J. E., Westendorp R. G., Kluin-Nelemans H. C., Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2001. May 1. V/ 97(9). P. 2549–2554. doi: 10.1182/blood.v97.9.2549.
114. Listing J., Gerhold K., Zink A. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. *Rheumatology (Oxford)*. 2013. Jan. V. 52(1). P. 53–61. doi: 10.1093/rheumatology/kes305.
115. Ekstrand C., Linder M., Cherif H., Kieler H., Bahmanyar S. Increased susceptibility to infections before the diagnosis of immune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*. 2016. Apr. V. 14(4). P. 807–814. doi: 10.1111/jth.13267.
116. Schiffer J. T., Abu-Raddad L., Mark K. E., Zhu J., Selke S., Magaret A., Wald A., Corey L. Frequent release of low amounts of herpes simplex virus from neurons: results of a mathematical model. *Sci Transl Med*. 2009. Nov 18. V. 1(7). 7ra16. doi: 10.1126/scitranslmed.3000193.
117. Hadinoto V., Shapiro M., Sun C. C., Thorley-Lawson D. A. The dynamics of EBV shedding implicate a central role for epithelial cells in amplifying viral output. *PLoS Pathog*. 2009. Jul. V. 5(7). e1000496. doi: 10.1371/journal.ppat.1000496.
118. De Leo A., Calderon A., Lieberman P. M. Control of Viral Latency by Episome Maintenance Proteins. *Trends Microbiol*. 2020. Feb. V. 28(2). P. 150–162. doi: 10.1016/j.tim.2019.09.002.
119. Ahmed W., Liu Z. F. Long Non-Coding RNAs: Novel Players in Regulation of Immune Response Upon Herpesvirus Infection. *Front Immunol*. 2018. Apr 12. V. 9. 761. doi: 10.3389/fimmu.2018.00761.
120. Lieberman P. M. Epigenetics and Genetics of Viral Latency. *Cell Host Microbe*. 2016. May 11. V. 19(5). P. 619–628. doi: 10.1016/j.chom.2016.04.008.

121. Wu T. T., Su Y. H., Block T. M., Taylor J. M. Evidence that two latency-associated transcripts of herpes simplex virus type 1 are nonlinear. *J Virol.* 1996. Sep. V. 70(9). P. 5962–5967. doi: 10.1128/JVI.70.9.5962-5967.1996.
122. Sawtell N. M., Thompson R. L. De Novo Herpes Simplex Virus VP16 Expression Gates a Dynamic Programmatic Transition and Sets the Latent/Lytic Balance during Acute Infection in Trigeminal Ganglia. *PLoS Pathog.* 2016. Sep 8. V. 12(9). e1005877. doi: 10.1371/journal.ppat.1005877.
123. Saviola A. J., Zimmermann C., Mariani M. P., Signorelli S. A., Gerrard D. L., Boyd J. R., Wight D. J., Morissette G., Gravel A., Dubuc I., Flamand L., Kaufer B. B., Frieze S. Chromatin Profiles of Chromosomally Integrated Human Herpesvirus-6A. *Front Microbiol.* 2019. Jun 26. V. 10. 1408. doi: 10.3389/fmicb.2019.01408.
124. Lau B., Poole E., Krishna B., Sellart I., Wills M. R., Murphy E., Sinclair J. The Expression of Human Cytomegalovirus MicroRNA MiR-UL148D during Latent Infection in Primary Myeloid Cells Inhibits Activin A-triggered Secretion of IL-6. *Sci Rep.* 2016. Aug 5. V. 6. 31205. doi: 10.1038/srep31205. Erratum in: *Sci Rep.* 2016. Sep 26. V. 6. 33771. doi: 10.1038/srep33771.
125. Lee N., Moss W. N., Yario T. A., Steitz J. A. EBV noncoding RNA binds nascent RNA to drive host PAX5 to viral DNA. *Cell.* 2015. Feb 12. V. 160(4). P. 607–618. doi: 10.1016/j.cell.2015.01.015.
126. Ong D. S. Y., Bonten M. J. M., Spitoni C., Verduyn Lunel F. M., Frencken J. F., Horn J., Schultz M. J., van der Poll T., Klein Klouwenberg P. M. C., Cremer O. L. Molecular Diagnosis and Risk Stratification of Sepsis Consortium. Epidemiology of Multiple Herpes Viremia in Previously Immunocompetent Patients With Septic Shock. *Clin Infect Dis.* 2017. May 1. V. 64(9). P. 1204–1210. doi: 10.1093/cid/cix120.
127. Reusch J. A., Nawandar D. M., Wright K. L., Kenney S. C., Mertz J. E. Cellular differentiation regulator BLIMP1 induces Epstein-Barr virus lytic reactivation in epithelial and B cells by activating transcription from both the R and Z

- promoters. *J Virol.* 2015. Feb. V. 89(3). P. 1731–1743. doi: 10.1128/JVI.02781-14.
128. Rupaimoole R., Slack F. J. MicroRNA therapeutics: towards a new era for the management of cancer and other diseases. *Nat Rev Drug Discov.* 2017. Mar. V. 16(3). P. 203–222. doi: 10.1038/nrd.2016.246.
129. Hill J. M., Quenelle D. C., Cardin R. D., Vogel J. L., Clement C., Bravo F. J., Foster T. P., Bosch-Marce M., Raja P., Lee J. S., Bernstein D. I., Krause P. R., Knipe D. M., Kristie T. M. Inhibition of LSD1 reduces herpesvirus infection, shedding, and recurrence by promoting epigenetic suppression of viral genomes. *Sci Transl Med.* 2014. Dec 3. V. 6(265). 265ra169. doi: 10.1126/scitranslmed.3010643.
130. Scott R. S. Epstein-Barr virus: a master epigenetic manipulator. *Curr Opin Virol.* 2017. Oct. V. 26. P. 74–80. doi: 10.1016/j.coviro.2017.07.017.
131. Tayyar R., Ho D. Herpes Simplex Virus and Varicella Zoster Virus Infections in Cancer Patients. *Viruses.* 2023. Feb 5. V. 15(2). 439. doi: 10.3390/v15020439.
132. Looker K. J., Magaret A. S., May M. T., Turner K. M., Vickerman P., Gottlieb S. L., Newman L. M. Global and Regional Estimates of Prevalent and Incident Herpes Simplex Virus Type 1 Infections in 2012. *PLoS One.* 2015. Oct 28. V. 10(10). e0140765. doi: 10.1371/journal.pone.0140765.
133. Jalouli J., Jalouli M. M., Sapkota D., Ibrahim S. O., Larsson P. A., Sand L. Human papilloma virus, herpes simplex virus and epstein barr virus in oral squamous cell carcinoma from eight different countries. *Anticancer Res.* 2012. Feb. V. 32(2). P. 571–580. PMID: 22287747.
134. Zhang D. H., Zhang Q. Y., Hong C. Q., Chen J. Y., Shen Z. Y., Zhu Y. Prevalence and association of human papillomavirus 16, Epstein-Barr virus, herpes simplex virus-1 and cytomegalovirus infection with human esophageal carcinoma: a case-control study. *Oncol Rep.* 2011. Jun. V. 25(6). P. 1731–1738. doi: 10.3892/or.2011.1234.

135. Smith J. S., Herrero R., Bosetti C., Muñoz N., Bosch F. X., Eluf-Neto J., Castellsagué X., Meijer C. J., Van den Brule A. J., Franceschi S., Ashley R.; International Agency for Research on Cancer (IARC) Multicentric Cervical Cancer Study Group. Herpes simplex virus-2 as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2002. Nov 6. V. 94(21). P. 1604–1613. doi: 10.1093/jnci/94.21.1604.
136. Reese T. A. Coinfections: Another Variable in the Herpesvirus Latency-Reactivation Dynamic. *J Virol.* 2016. May 27. V. 90(12). P. 5534–5537. doi: 10.1128/JVI.01865-15.
137. Levine B., Mizushima N., Virgin H. W. Autophagy in immunity and inflammation. *Nature.* 2011. Jan 20. V. 469(7330). P. 323–335. doi: 10.1038/nature09782.
138. Park S., Buck M. D., Desai C., Zhang X., Loginicheva E., Martinez J., Freeman M. L., Saitoh T., Akira S., Guan J. L., He Y. W., Blackman M. A., Handley S. A., Levine B., Green D. R., Reese T. A., Artyomov M. N., Virgin H. W. Autophagy Genes Enhance Murine Gammaherpesvirus 68 Reactivation from Latency by Preventing Virus-Induced Systemic Inflammation. *Cell Host Microbe.* 2016. Jan 13. V. 19(1). P. 91–101. doi: 10.1016/j.chom.2015.12.010.
139. Virgin H. W., Wherry E. J., Ahmed R. Redefining chronic viral infection. *Cell.* 2009. Jul 10. V. 138(1). P. 30–50. doi: 10.1016/j.cell.2009.06.036.
140. Reese T. A., Bi K., Kambal A., Filali-Mouhim A., Beura L. K., Bürger M. C., Pulendran B., Sekaly R. P., Jameson S. C., Masopust D., Haining W. N., Virgin H. W. Sequential Infection with Common Pathogens Promotes Human-like Immune Gene Expression and Altered Vaccine Response. *Cell Host Microbe.* 2016. May 11. V. 19(5). P. 713–719. doi: 10.1016/j.chom.2016.04.003.
141. Hong J., Park H. K., Park S., Lee A., Lee Y. H., Shin D. Y., Koh Y., Choi J. Y., Yoon S. S., Choi Y., Kim I. Strong association between herpes simplex virus-1 and chemotherapy-induced oral mucositis in patients with hematologic

- malignancies. *Korean J Intern Med.* 2020. Sep. V. 35(5). P. 1188–1198. doi: 10.3904/kjim.2018.469.
142. Patamatamkul S., Sukswai N., Mangkalamane O., Plongla R. Disseminated herpes simplex virus type 1 infection manifested as extensive oral ulcers, pneumonitis, and ileo-colitis in a neutropenic patient post-chemotherapy for osteosarcoma. *IDCases.* 2024. May 3. V. 36. e01978. doi: 10.1016/j.idcr.2024.e01978.
143. Graber J. J., Rosenblum M. K., DeAngelis L. M. Herpes simplex encephalitis in patients with cancer. *J Neurooncol.* 2011. Nov. V 105(2). P. 415–421. doi: 10.1007/s11060-011-0609-2.
144. Saito M., Kiyozaki H., Obitsu T., Imoto H., Taniyama Y., Takata O., Rikiyama T. Herpes simplex virus-1 encephalitis induced by chemoradiotherapy and steroids in an esophageal cancer patient: a case report. *BMC Cancer.* 2016. Mar 17. V. 16. 233. doi: 10.1186/s12885-016-2255-8.
145. Mailles A., Stahl J. P.; Steering Committee and Investigators Group. Infectious encephalitis in france in 2007: a national prospective study. *Clin Infect Dis.* 2009. Dec 15. V. 49(12). P. 1838–1847. doi: 10.1086/648419.
146. Jeong B. J., Tae H. J., Cho Y. J., Kang Y. M., Lee E., Han S. J., Shin J. M. Herpes simplex virus hepatitis treated with acyclovir. *Ewha Med J.* 2016. V. 39. P. 81–84. doi: 10.12771/emj.2016.39.3.81.
147. Ehwareme R., Agarwal A. N., Alkhateb R., Bowling J. E., Anstead G. M. A Surprising Cause of Liver Abscesses in a Post-Chemotherapy Patient: Herpes Simplex Virus. *Cureus.* 2021. Sep 5. V. 13(9). e17744. doi: 10.7759/cureus.17744.
148. Toomey D. P., Dhadda A. S., Sanni L. A., Cooke J. P., Hartley J. E. Fatal herpes simplex virus hepatitis following neoadjuvant chemoradiotherapy and anterior resection for rectal cancer. *Ann R Coll Surg Engl.* 2014. Nov. V. 96(8). e12-4. doi: 10.1308/003588414X13946184902721.

149. Vento S., Cainelli F., Temesgen Z. Lung infections after cancer chemotherapy. *Lancet Oncol.* 2008. Oct. V. 9(10). P. 982–992. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70255-9.
150. Francisci D., Labianca R., Roila F. Prevention and treatment of pandemic influenza in cancer patients. *Ann Oncol.* 2010. Dec. V. 21(12). P. 2301–2303. doi: 10.1093/annonc/mdq351.
151. Meerveld-Eggink A., de Weerd O., van der Velden A. M. T., Los M., van der Velden A. W. G., Stouthard J. M. L., Nijziel M. R., Westerman M., Beeker A., van Beek R., Rimmelzwaan G. F., Rijkers G. T., Biesma D. H. Response to influenza virus vaccination during chemotherapy in patients with breast cancer. *Ann Oncol.* 2011. Sep. V. 22(9). P. 2031–2035. doi: 10.1093/annonc/mdq728.
152. Eliakim-Raz N., Vinograd I., Zalmanovici Trestioreanu A., Leibovici L., Paul M. Influenza vaccines in immunosuppressed adults with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013. Oct 29. V. 2013(10). CD008983. doi: 10.1002/14651858.CD008983.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2018. Feb 01. V. 2. CD008983. doi: 10.1002/14651858.CD008983.pub3.
153. Styczynski J., Reusser P., Einsele H., de la Camara R., Cordonnier C., Ward K. N., Ljungman P., Engelhard D; Second European Conference on Infections in Leukemia. Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT: guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 2009. May. V. 43(10). P. 757–770. doi: 10.1038/bmt.2008.386.
154. Engelhard D., Mohty B., de la Camara R., Cordonnier C., Ljungman P. European guidelines for prevention and management of influenza in hematopoietic stem cell transplantation and leukemia patients: summary of ECIL-4 (2011), on behalf of ECIL, a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, and ELN. *Transpl Infect Dis.* 2013. Jun. V. 15(3). P. 219–232. doi: 10.1111/tid.12054.
155. Лаповець Л. Є., Акімова В. М., Лебедь Г. Б. Лабораторна імунологія. Львів, 2021. 318 с.

156. Гаркава К. Г., Дращнікова А. В. Основи імунології. Київ, 2015. 60 с.
157. Імунологія. Київ, 1989. С. 274–275.
158. Increased circulating M2-like monocytes in patients with breast cancer. *Tumour Biol.* 2017. V. 39(6). 1010428317711571. doi: [10.1177/1010428317711571](https://doi.org/10.1177/1010428317711571).
159. Отченаш Н.М., Лядова Т.І., Гладких Ф.В., Кірчев В.В. Характеристика показників клітинної та гуморальної ланок у хворих на рак грудної залози в динаміці неoad'ювантної хіміотерапії. *Одеський медичний журнал*. 2024. №5 (190), с.57-61; <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-5-9>
160. Отченаш Н., Потьомкін М. Дослідження стану клітинного та гуморального імунітету у хворих на рак грудної залози при проведенні неoad'ювантної хіміотерапії. *Каразінський імунологічний журнал*, 2024. 7(2(14)), 122-132. <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2024-14-02>
161. Отченаш Н. Вивчення динаміки показників імунного статусу у хворих на рак грудної залози на фоні неoad'ювантної хіміотерапії. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2024. 32 (2(49)), р. 230-237. <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-49-11>
162. Отченаш Н.М., Лядова Т.І. Дослідження фагоцитарної ланки імунітету у хворих на рак молочної залози при неoad'ювантній хіміотерапії. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Мечниковські читання – 2023» до 100-річчя кафедри інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету [Інтернет]; 2023, 3 листопада; Харків; Україна. С. 50-61.
163. Отченаш Н.М. Особливості імунного статусу у хворих на рак молочної залози на фоні неoad'ювантної хіміотерапії ТОВ «Видавництво «Юстон»», V Національний форум імунологів, алергологів, мікробіологів за участю міжнародних спеціалістів 24-25 травня 2023 р., Харків, Україна. С. 92-93.

164. Hatayama Y., Hashimoto Y., Motokura T. Frequent co-reactivation of Epstein-Barr virus in patients with cytomegalovirus viremia under chemotherapy. *J. Int. Med. Res.* 2020. V. 4(11). 300060520972880. doi: 10.1177/0300060520972880.
165. Liao H., Zhu M., Cheng Z. Epstein-Barr virus (EBV) induced pneumonitis in a patient with breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy: a case report. *Respir. Med. Case Rep.* 2023. V. 45. 101849. doi: 10.1016/j.rmcr.2023.101849.
166. Отченаш Н., Малярова Л. Дослідження частоти реактивації герпесвірусних інфекцій при проведенні неoad'ювантної хіміотерапії у хворих на рак грудної залози. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*, 2025. 33(5(56)), 735-747. <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-56-05>
167. Отченаш Н.М., Лядова Т.І. Схема моніторингу реактивації герпесвірусних інфекцій при проведенні неoad'ювантної хіміотерапії у хворих на рак грудної залози Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Клінічна імунологія та алергологія: нові вимоги та досягнення в умовах війни» (4–6 березня 2026 р., онлайн), м. Харків. С. 50-52.
168. Stoeger T., Adler H. «Novel» Triggers of Herpesvirus Reactivation and Their Potential Health Relevance. *Front Microbiol.* 2019. Jan 7. V. 9. 3207. doi: 10.3389/fmicb.2018.03207.
169. Гельсінська декларація Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження». 2008. URL: [http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/990\\_005](http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/990_005) (дата звернення 12.06.2025).
170. Carvalho A. R., da Silva R. L., Vieira Neto E. C., Carneiro M., Motta A. C. F., Campanelli A. P., Fischer Rubira C. M., da Silva Santos P. S. Oral herpes simplex virus infection in patients undergoing chemotherapy – an integrative

- review. *GMS Hyg Infect Control*. 2024. V. 19. Doc 28. doi: [10.3205/dgkh000483](https://doi.org/10.3205/dgkh000483).
171. Cole Sh. Herpes Simplex Virus: Epidemiology, Diagnosis and Treatment. *Nurs Clin North Am*. 2020. V. 55(3). P. 337–345. doi: [10.1016/j.cnur.2020.05.004](https://doi.org/10.1016/j.cnur.2020.05.004).
172. Cathcart-Rake E. J., Tevaarwerk A. J., Haddad T. C., D'Andre S. D., Ruddy K. J. Advances in the care of breast cancer survivors. *BMJ*. 2023. Sep 18. V. 382. e071565. doi: [10.1136/bmj-2022-071565](https://doi.org/10.1136/bmj-2022-071565).
173. Zembower T. R. Epidemiology of infections in cancer patients. *Cancer Treat Res*. 2014. V. 161. P. 43–89. doi: [10.1007/978-3-319-04220-6\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-319-04220-6_2).
174. Pilmis B., Kherabi Y., Huriez P., Zahar J.-R., Mokart D. Infectious Complications of Targeted Therapies for Solid Cancers or Leukemias/Lymphomas. *Cancers*. 2023. V. 15(7). 1989. doi: [10.3390/cancers15071989](https://doi.org/10.3390/cancers15071989).
175. Ruiz-Camps I., Aguilar-Company J. Risk of infection associated with targeted therapies for solid organ and hematological malignancies. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*. 2021. V. 8. doi: [10.1177/2049936121989548](https://doi.org/10.1177/2049936121989548).
176. Gandhi S., Brackstone M., Hong N. J. L., Grenier D., Donovan E., Lu F. I., Skarpathiotakis M., Lee J., Boileau J. F., Perera F., Simmons C., Joy A. A., Tran W. T.; Canadian National Neoadjuvant Breast Cancer Consortium. A Canadian national guideline on the neoadjuvant treatment of invasive breast cancer, including patient assessment, systemic therapy, and local management principles. *Breast Cancer Res Treat*. 2022. May. V. 193(1). P. 1–20. doi: [10.1007/s10549-022-06522-6](https://doi.org/10.1007/s10549-022-06522-6).
177. Gustafson C. E., Jadhav R., Cao W., Qi Q., Pegram M., Tian L., Weyand C. M., Goronzy J. J. Immune cell repertoires in breast cancer patients after adjuvant chemotherapy. *JCI Insight*. 2020. Feb 27. V. 5(4). e134569. doi: [10.1172/jci.insight.134569](https://doi.org/10.1172/jci.insight.134569).
178. Alibek K., Baiken Y., Kakpenova A., Mussabekova A., Zhussupbekova S., Akan M., Sultankulov B. Implication of human herpesviruses in oncogenesis

- through immune evasion and suppression. *Infect Agents Cancer*. 2014. Jan 20. V. 9(1). 3. doi: [10.1186/1750-9378-9-3](https://doi.org/10.1186/1750-9378-9-3).
179. Styczynski J. Management of Herpesvirus Infections in Hematopoietic Cell Transplant Recipients. *Transplantation*. 2021. V. 2. P. 8–21. doi: [10.3390/transplantation2010002](https://doi.org/10.3390/transplantation2010002).
180. Banerjee A., Dass D., Mukherjee S., Kaul M., Harshithkumar R., Bagchi P., Mukherjee A. The ‘Oma’s of the Gammas-Cancerogenesis by  $\gamma$ -Herpesviruses. *Viruses*. 2024. Dec 17. V. 16(12). 1928. doi: [10.3390/v16121928](https://doi.org/10.3390/v16121928).
181. Pei Y., Wong J. H., Robertson E. S. Herpesvirus Epigenetic Reprogramming and Oncogenesis. *Annu Rev Virol*. 2020. Sep 29. V. 7(1). P. 309–331. doi: [10.1146/annurev-virology-020420-014025](https://doi.org/10.1146/annurev-virology-020420-014025).
182. Srivastava A., Srivastava A., Singh R. K. Insight into the Epigenetics of Kaposi’s Sarcoma-Associated Herpesvirus. *Int J Mol Sci*. 2023. Oct 6. V. 24(19). 14955. doi: [10.3390/ijms241914955](https://doi.org/10.3390/ijms241914955).
183. Wang Y., Ungerleider N., Hoffman B. A., Kara M., Farrell P. J., Flemington E. K., Lee N., Tibbetts S. A. A Polymorphism in the Epstein-Barr Virus EBER2 Noncoding RNA Drives *In Vivo* Expansion of Latently Infected B Cells. *mBio*. 2022. Jun 28. V. 13(3). e0083622. doi: [10.1128/mbio.00836-22](https://doi.org/10.1128/mbio.00836-22).
184. Xiao Q., Liu Y., Li T., Wang C., He S., Zhai L., Yang Z., Zhang X., Wu Y., Liu Y. Viral oncogenesis in cancer: from mechanisms to therapeutics. *Signal Transduct Target Ther*. 2025. May 12. V. 10(1). 151. doi: [10.1038/s41392-025-02197-9](https://doi.org/10.1038/s41392-025-02197-9).
185. Chen C. J., You S. L., Hsu W. L., Yang H. I., Lee M. H., Chen H. C., Chen Y. Y., Liu J., Hu H. H., Lin Y. J., Chu Y. J., Huang Y. T., Chiang C. J., Chien Y. C. Epidemiology of Virus Infection and Human Cancer. *Recent Results Cancer Res*. 2021. V. 217. P. 13–45. doi: [10.1007/978-3-030-57362-1\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-030-57362-1_2).
186. Zhang Q., Xu M. EBV-induced T-cell responses in EBV-specific and nonspecific cancers. *Front. Immunol*. 2023. V. 14. 1250946. doi: [10.3389/fimmu.2023.1250946](https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1250946).

187. Bakkalci D., Jia Y., Winter J. R., Lewis J. E., Taylor G. S., Stagg H. R. Risk factors for Epstein Barr virus-associated cancers: a systematic review, critical appraisal, and mapping of the epidemiological evidence. *J Glob Health*. 2020. Jun. V. 10(1). 010405. doi: 10.7189/jogh.10.010405.
188. Wong Y., Meehan M. T., Burrows S. R., Doolan D. L., Miles J. J. Estimating the global burden of Epstein-Barr virus-related cancers. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2022. Jan. V. 148(1). P. 31–46. doi: 10.1007/s00432-021-03824-y.
189. Diakite M., Shaw-Saliba K., Lau C. Y. Malignancy and viral infections in Sub-Saharan Africa: A review. *Front Virol*. 2023. V. 3. 1103737. doi: 10.3389/fviro.2023.1103737.
190. Rhoads D. D., Sintchenko V., Rauch C. A., Pantanowitz L. Clinical Microbiology Informatics. *Clin Microbiol Rev*. 2014. V. 27. doi: [10.1128/cmr.00049-14](https://doi.org/10.1128/cmr.00049-14).
191. Li H., Liu S., Hu J., Luo X., Li N., Bode A. M., Cao Y. Epstein-Barr virus lytic reactivation regulation and its pathogenic role in carcinogenesis. *Int J Biol Sci*. 2016. Oct 18. V. 12(11). P. 1309–1318. doi: 10.7150/ijbs.16564.
192. Murata T., Sugimoto A., Inagaki T., Yanagi Y., Watanabe T., Sato Y., Kimura H. Molecular Basis of Epstein-Barr Virus Latency Establishment and Lytic Reactivation. *Viruses*. 2021. Nov 23. V. 13(12). 2344. doi: 10.3390/v13122344.
193. Williams M. V., Mena-Palomo I., Cox B., Ariza M. E. EBV dUTPase: A Novel Modulator of Inflammation and the Tumor Microenvironment in EBV-Associated Malignancies. *Cancers*. 2023. V. 15. 855. doi: [10.3390/cancers15030855](https://doi.org/10.3390/cancers15030855).
194. Zheng X., Huang Y., Li K., Luo R., Cai M., Yun J. Immunosuppressive Tumor Microenvironment and Immunotherapy of Epstein–Barr Virus-Associated Malignancies. *Viruses*. 2022. 14(5): 1017. doi: 10.3390/v14051017.
195. Li Q., Liu Y., Chen Y., Huang Y., Deng Y., Fan Q., Huang L., Liu X., Ye J., Li Y., Wei J., Zhang J. The Tumor Microenvironment Remodeled by Epstein-

- Barr Virus: From Primary Site to Distant Metastatic Niche. *Biol Pharm Bull.* 2025. V. 48(5). P. 495–506. doi: 10.1248/bpb.b24-00872.
196. Kerr J. Epstein-Barr virus (EBV) reactivation and therapeutic inhibitors. *JCP.* 2019. V. 72(10). P. 651–658. doi: 10.1136/jclinpath-2019-205822.
197. Henze L., Buhl C., Sandherr M., Cornely O. A., Heinz W. J., Khodamoradi Y., Kiderlen T. R., Koehler P., Seidler A., Sprute R., Schmidt-Hieber M., von Lilienfeld-Toal M. Management of herpesvirus reactivations in patients with solid tumours and hematologic malignancies: update of the Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO) on herpes simplex virus type 1, herpes simplex virus type 2, and varicella zoster virus. *Ann Hematol.* 2022. Mar. V. 101(3). P. 491–511. doi: 10.1007/s00277-021-04746-y.
198. Djuric M., Pavlica D., Jankovic L., Milasin J., Jovanovic T. Presence of herpes simplex virus on the oral mucosa in patients undergoing chemotherapy. *Scott Med J.* 2007. Feb. V. 52(1). P. 28–31. doi: 10.1258/rsmsmj.52.1.28.
199. Wysocka-Słowik A., Ślebioda Z., Dorocka-Bobkowska B., Wyganowska M. L. Oral mucosal lesions in Polish patients with acute myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Sci Rep.* 2025. Mar 6. V. 15(1). 7862. doi: 10.1038/s41598-025-92471-1.
200. Sonis S. T., Elting L. S., Keefe D., Peterson D. E., Schubert M., Hauer-Jensen M., Bekele B. N., Raber-Durlacher J., Donnelly J. P., Rubenstein E. B.; Mucositis Study Section of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer; International Society for Oral Oncology. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer.* 2004. May 1. V. 100(9). P. 1995–2025. doi: 10.1002/cncr.20162.
201. Kondo K., Yamanishi K. HHV-6A, 6B, and 7: molecular basis of latency and reactivation // Ed. A. Arvin, G. Campadelli-Fiume, E. Mocarski, P. S. Moore, B. Roizman, R. Whitley, K. Yamanishi. *Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis.* Cambridge, 2007. Chapter 47.

URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK47366/> [last viewed 28.09.2024]. PMID: 21348064.

202. Agut H., Bonnafous P., Gautheret-Dejean A. Update on infections with human herpesviruses 6A, 6B, and 7. *Med Mal Infect.* 2017. Mar. V. 47(2). P. 83–91. doi: 10.1016/j.medmal.2016.09.004.
203. Agut H., Bonnafous P., Gautheret-Dejean A. Laboratory and Clinical Aspects of Human Herpesvirus 6 Infections. *Clin Microbiol Rev.* 2015. Apr. V. 28(2). P. 313–335. doi: [10.1128/cmr.00122-14](https://doi.org/10.1128/cmr.00122-14).
204. Peggs K. S., Thomson K., Samuel E., Dyer G., Armoogum J., Chakraverty R., Pang K., Mackinnon S., Lowdell M. W. Directly selected cytomegalovirus-reactive donor T cells confer rapid and safe systemic reconstitution of virus-specific immunity following stem cell transplantation. *Clin Infect Dis.* 2011. Jan 1. V. 52(1). P. 49–57. doi: 10.1093/cid/ciq042. PMID: 21148519.
205. Zhu X., Yan Q., Ma J., Li S., Jiang J. Building a Bridge Between the Mechanism of EBV Reactivation and the Treatment of EBV-Associated Cancers. *Journ of Med Virol.* 2025. V. 97(2). e70192. doi: [10.1002/jmv.70192](https://doi.org/10.1002/jmv.70192).
206. Münz C. Latency and lytic replication in Epstein–Barr virus-associated oncogenesis. *Nat Rev Microbiol.* 2019. V. 17. P. 691–700. doi: 10.1038/s41579-019-0249-7.
207. Abb J. Prophylaxe und Therapie von Herpesinfektionen [Prevention and therapy of herpesvirus infections]. *Zentralbl Bakteriol Mikrobiol Hyg B.* 1985. Feb. V. 180(2-3). P. 107–120. German. PMID: 2986378.

#### СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

##### Наукові праці, в яких опубліковано основні результати дисертації:

1. **Отченаш Н.М.**, Лядова Т.І., Гладких Ф.В., Кірчев В.В. Характеристика показників клітинної та гуморальної ланок у хворих на рак грудної залози в динаміці неoad'ювантної хіміотерапії. *Одеський медичний журнал*. 2024. №5 (190), с.57-61; <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-5-9> (Scopus);
2. **Отченаш Н.**, Потьомкін М. Дослідження стану клітинного та гуморального імунітету у хворих на рак грудної залози при проведенні неoad'ювантної хіміотерапії. *Каразінський імунологічний журнал*, 2024. 7(2(14)), 122-132. <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2024-14-02> (Scopus);
3. Отченаш Н. Вивчення динаміки показників імунного статусу у хворих на рак грудної залози на фоні неoad'ювантної хіміотерапії. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*. 2024. 32 (2(49)), р. 230-237. <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-49-11> (Scopus);
4. **Отченаш Н.**, Малярова Л. Дослідження частоти реактивації герпесвірусних інфекцій при проведенні неoad'ювантної хіміотерапії у хворих на рак грудної залози. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина*, 2025. 33(5(56)), 735-747. <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-56-05> (Scopus);

##### Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

1. Livshun, S., Kozakov, D., Kruhlykova, A. *et al.* Different association of *gBRCA1* and *gBRCA2* variants with HER2-low status in invasive breast cancer:

findings from a Ukrainian study. *Sci Rep* **16**, 619 (2026).  
<https://doi.org/10.1038/s41598-025-30208-w> (Springer Nature);

2. Отченаш Н., Лядова Т., Гладких Ф., Кушнір В. (). Модулятори тіол-дисульфідної системи у регуляції протипухлинного імунітету: фармакологічні механізми та перспективи застосування глутаксиму при раку грудної залози. *Каразінський імунологічний журнал*, 2025. 8(3(17)), 401-428.  
<https://doi.org/10.26565/3083-5615-2025-17-06> (Scopus);

### **Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:**

1. Отченаш Н.М., Лядова Т.І. Дослідження фагоцитарної ланки імунітету у хворих на рак молочної залози при неoad'ювантній хіміотерапії. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Мечниковські читання – 2023» до 100-річчя кафедри інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету [Інтернет]; 2023, 3 листопада; Харків; Україна. С. 50-61. Доступно на: [Матеріали МЧ 2023 final.pdf](#)

2. Отченаш Н.М. Особливості імунного статусу у хворих на рак молочної залози на фоні неoad'ювантної хіміотерапії ТОВ «Видавництво «Юстон»», V Національний форум імунологів, алергологів, мікробіологів за участю міжнародних спеціалістів 24-25 травня 2023 р., Харків, Україна. С. 92-93. Доступно на: <https://www.imiamn.org.ua/pages/konf/tezy24-25.2023.pdf>

3. Національна науково-практична конференція «Новий стан в персоналізованій терапії РГЗ: шанс на виліковування». Клінічна онкологія. 23.06.2023. Т.13. №3 (51). DOI: [10.32471/clinicaloncology.2663-466X.51-3.31048](https://doi.org/10.32471/clinicaloncology.2663-466X.51-3.31048)

4. XXI Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної медицини», доповідь;

5. Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Клінічна імунологія та алергологія: нові вимоги та досягнення в умовах війни» (4–6 березня 2026 р., онлайн), м. Харків (доповідь);

6. Отченаш Н.М., Лядова Т.І. Схема моніторингу реактивації герпесвірусних інфекцій при проведенні неoad'ювантної хіміотерапії у хворих на рак грудної залози Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Клінічна імунологія та алергологія: нові вимоги та досягнення в умовах війни» (4–6 березня 2026 р., онлайн), м. Харків. С. 50-52.



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Характер реагування імунної системи у хворих на рак грудної залози.

2. **Автори:** д.мед.н., проф. Лядова Т.І., аспірант Отченаш Н.М.

3. **Установа-розробник, його поштова адреса:** Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (Майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022).

4. **Джерела інформації:**

1. Отченаш Н.М., Лядова Т.І., Гладких Ф.В., Кірчев В.В. (2024) Характеристика показників клітинної та гуморальної ланок у хворих на рак грудної залози в динаміці неоад'ювантної хіміотерапії. Одеський медичний журнал №5 (190), с.57-61; <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-5-9> (Scopus);
2. Отченаш, Н., & Потьомкін, М. (2024). Дослідження стану клітинного та гуморального імунітету у хворих на рак грудної залози при проведенні неоад'ювантної хіміотерапії. Каразінський імунологічний журнал, 7(2(14)), 122-132. <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2024-14-02> (Scopus);
3. Отченаш, Н. (2024). Вивчення динаміки показників імунного статусу у хворих на рак грудної залози на фоні неоад'ювантної хіміотерапії. Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина, 32 (2(49)), р. 230-237. <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-49-11> (Scopus);

5. **Базова установа, в якій здійснено впровадження:** ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

6. **Термін впровадження:** протягом 2025-2026 рр.

7. **Форма впровадження пропозиції:** у навчальний процес.

8. **Результати впровадження:** надані результати розширюють відомості про стан клітинної та гуморальної ланок імунітету у хворих на рак грудної залози при проведенні неоад'ювантної хіміотерапії. Результати впроваджено в навчальний процес з дисципліни «Мікробіологія, вірусологія, імунологія» з теми: Онковіруси (лекції, практичні заняття).

9. **Зауваження, пропозиції:** не вносились.

10. **Обговорено та затверджено на засіданні структурного підрозділу:**

Назва кафедри: кафедра мікробіології, вірусології, епідеміології з курсом інфекційних хвороб

Протокол № 5 від « 18 » грудня 2025 р.

Відповідальний за впровадження: професор Коваль Г.М.

Завідувач кафедри мікробіології, вірусології,  
епідеміології з курсом інфекційних хвороб  
ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

Галина КОВАЛЬ



2025 р.

проєктор науково-педагогічної роботи  
Харківського національного  
університету імені В.Н. Каразіна МОН України  
Антон ПАНТЕЛЕЙМОНОВ

#### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Характер реагування імунної системи у хворих на рак грудної залози.

2. **Автори:** д.мед.н., проф. Лядова Т.І., аспірант Отченаш Н.М.

3. **Установа-розробник, його поштова адреса:** Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (Майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022).

4. **Джерела інформації:**

1. Отченаш Н.М., Лядова Т.І., Гладких Ф.В., Кірчев В.В. (2024) Характеристика показників клітинної та гуморальної ланок у хворих на рак грудної залози в динаміці неoad'ювантної хіміотерапії. Одеський медичний журнал №5 (190), с.57-61; <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-5-9> (Scopus);

2. Отченаш, Н., & Потьомкін, М. (2024). Дослідження стану клітинного та гуморального імунітету у хворих на рак грудної залози при проведенні неoad'ювантної хіміотерапії. Каразінський імунологічний журнал, 7(2(14)), 122-132. <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2024-14-02> (Scopus);

3. Отченаш, Н. (2024). Вивчення динаміки показників імунного статусу у хворих на рак грудної залози на фоні неoad'ювантної хіміотерапії. Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина, 32 (2(49)), р. 230-237. <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-49-11> (Scopus);

5. **Базова установа, в якій здійснено впровадження:**

Назва закладу/установи: Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна МОН України

6. **Термін впровадження:** протягом 2025-2026 рр.

7. **Форма впровадження пропозиції:** у навчальний процес.

8. **Результати впровадження:** надані результати розширюють відомості про стан клітинної та гуморальної ланок імунітету у хворих на рак грудної залози при проведенні неoad'ювантної хіміотерапії. Результати впроваджено в навчальний процес з дисципліни «Онкологія» з теми: рак грудної залози (лекції, практичні заняття).

9. **Зауваження, пропозиції:** не вносились.

10. **Обговорено та затверджено на засіданні структурного підрозділу:**

Назва кафедри: кафедра онкології, радіології та радіаційної медицини  
Протокол № 5 від « 08 » грудня 2025 р.

Відповідальний за впровадження: доцент Слободянюк О.В.

Завідувач кафедри онкології,  
радіології та радіаційної медицини  
Харківського національного університету  
імені В.Н. Каразіна, д.мед.н., професор

  
Микола КРАСНОСЕЛЬСЬКИЙ



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

2025 р.

директор ДУ «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва» НАМН України

Микола КРАСНОСЕЛЬСЬКИЙ

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** Спосіб профілактики ускладнень при проведенні неоад'ювантної хіміотерапії у хворих на рак грудної залози.
- 2. Ким і коли запропонований:** Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, пл. Свободи 6, медичний факультет, кафедра інфекційних хвороб та клінічної імунології.
- 3. Джерело інформації:** Отченаш Н.М., МалярOVA Л.В. Дослідження частоти реактивації герпесвірусних інфекцій при проведенні неоад'ювантної хіміотерапії у хворих на рак грудної залози. Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина. 2025. Т. 33. No 5(56). С. 735–747. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-56-05>
- 4. Де і коли впроваджено:** ДУ «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва» НАМН України
- 5. Загальна кількість спостережень:** 20 пацієнтів
- 6. Результати застосування методу за період з 10.08.2023 р. по 20.09.2024 р.** Позитивний результат у 19 осіб.
- 7. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3):** Для профілактики реактивації герпесвірусних інфекцій на тлі імунних порушень у хворих на РГЗ рекомендовано у складі комплексної терапії застосування валацикловіру за схемою: по 1 табл. (500 мг) двічі на добу протягом 3 діб до початку курсу.
- 8. Зауваження, пропозиції:** Запропонований спосіб превентивної терапії щодо реактивації герпесвірусних інфекцій у хворих на РГЗ на фоні неоад'ювантної хіміотерапії заслуговує на впровадження в практику.
- 9. Відповідальний за впровадження:** к.мед.н., доцент Слободянюк О.В.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

« \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2025 р.

проректор з науково-педагогічної роботи  
Харківського національного  
університету імені В.Н. Каразіна МОН України  
Антон ПАНТЕЛЕЙМОНОВ

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Характер реагування імунної системи у хворих на рак грудної залози.

2. **Автори:** д.мед.н., проф. Лядова Т.І., аспірант Отченаш Н.М.

3. **Установа-розробник, його поштова адреса:** Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (Майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022).

4. **Джерела інформації:**

1. Отченаш Н.М., Лядова Т.І., Гладких Ф.В., Кірчев В.В. (2024) Характеристика показників клітинної та гуморальної ланок у хворих на рак грудної залози в динаміці неоад'ювантної хіміотерапії. Одеський медичний журнал №5 (190), с.57-61; <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-5-9> (Scopus);

2. Отченаш, Н., & Потьомкін, М. (2024). Дослідження стану клітинного та гуморального імунітету у хворих на рак грудної залози при проведенні неоад'ювантної хіміотерапії. Каразинський імунологічний журнал, 7(2(14)), 122-132. <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2024-14-02> (Scopus);

3. Отченаш, Н. (2024). Вивчення динаміки показників імунного статусу у хворих на рак грудної залози на фоні неоад'ювантної хіміотерапії. Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина, 32 (2(49)), р. 230-237. <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-49-11> (Scopus);

5. **Базова установа, в якій здійснено впровадження:**

Назва закладу/установи: Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна МОН України

6. **Термін впровадження:** протягом 2025-2026 рр.

7. **Форма впровадження пропозиції:** у навчальний процес.

8. **Результати впровадження:** надані результати розширюють відомості про стан клітинної та гуморальної ланок імунітету у хворих на рак грудної залози при проведенні неоад'ювантної хіміотерапії. Результати впроваджено в навчальний процес з дисципліни «Клінічна імунологія» з теми: онкологічні захворювання (лекції, практичні заняття).

9. **Зауваження, пропозиції:** не вносились.

10. **Обговорено та затверджено на засіданні структурного підрозділу:**

Назва кафедри: кафедра інфекційних хвороб та клінічної імунології

Протокол № \_\_\_\_\_ від « 23 » 10 2025 р.

Відповідальний за впровадження: доцент Павлікова К.В.

Завідувач кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології

Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, к.мед.н., доцент

Ольга ВОЛОБУСВА

Медичний центр «Династія»  
імені В.Т. Лісовця



директор медичного центру  
Олена ЛІСОВЕЦЬ

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** Спосіб профілактики ускладнень при проведенні неоад'ювантної хіміотерапії у хворих на рак грудної залози.
- 2. Ким і коли запропонований:** Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, пл. Свободи 6, медичний факультет, кафедра інфекційних хвороб та клінічної імунології.
- 3. Джерело інформації:** Отченаш Н.М., Малярова Л.В. Дослідження частоти реактивації герпесвірусних інфекцій при проведенні неоад'ювантної хіміотерапії у хворих на рак грудної залози. Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина. 2025. Т. 33. No 5(56). С. 735–747. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-56-05>
- 4. Де і коли впроваджено:** Медичний центр «Династія» імені В.Т. Лісовця
- 5. Загальна кількість спостережень:** 10 пацієнтів
- 6. Результати застосування методу за період з 10.08.2023 р. по 20.09.2024 р.** Позитивний результат у 10 осіб.
- 7. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3):** Для профілактики реактивації герпесвірусних інфекцій на тлі імунних порушень у хворих на РГЗ рекомендовано у складі комплексної терапії застосування валацикловіру за схемою: по 1 табл. (500 мг) двічі на добу протягом 3 днів до початку курсу.
- 8. Зауваження, пропозиції:** Запропонований спосіб превентивної терапії щодо реактивації герпесвірусних інфекцій у хворих на РГЗ на фоні неоад'ювантної хіміотерапії заслуговує на впровадження в практику.
- 9. Відповідальний за впровадження:**

к.мед.н., доцент  
кафедри інфекційних хвороб  
та клінічної імунології  
ХНУ імені В.Н. Каразіна

Олена ОГНІВЕНКО



## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- 1. Найменування пропозиції для впровадження:** Спосіб профілактики ускладнень при проведенні неоад'ювантної хіміотерапії у хворих на рак грудної залози.
- 2. Ким і коли запропонований:** Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, пл. Свободи 6, медичний факультет, кафедра інфекційних хвороб та клінічної імунології.
- 3. Джерело інформації:** Отченаш Н.М., Малярова Л.В. Дослідження частоти реактивації герпесвірусних інфекцій при проведенні неоад'ювантної хіміотерапії у хворих на рак грудної залози. Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина. 2025. Т. 33. No 5(56). С. 735–747. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-56-05>
- 4. Де і коли впроваджено:** Медичний центр ТОВ «Молекула-Мед»
- 5. Загальна кількість спостережень:** 10 пацієнтів
- 6. Результати застосування методу за період з 10.07.2023 р. по 20.08.2024 р.** Позитивний результат у 10 осіб.
- 7. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3):** Для профілактики реактивації герпесвірусних інфекцій на тлі імунних порушень у хворих на РГЗ рекомендовано у складі комплексної терапії застосування валацикловіру за схемою: по 1 табл. (500 мг) двічі на добу протягом 3 днів до початку курсу.
- 8. Зауваження, пропозиції:** Запропонований спосіб превентивної терапії щодо реактивації герпесвірусних інфекцій у хворих на РГЗ на фоні неоад'ювантної хіміотерапії заслуговує на впровадження в практику.
- 9. Відповідальний за впровадження:**

ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ  
ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ  
«ЦЕНТР СІМЕЙНОЇ  
МЕДИЦИНИ ТА  
ІНТЕГРОВАНІХ ПОСЛУГ  
«КЛІНІКА СІМЕЙНОГО  
ЗДОРОВ'Я»



Медичний директор медичного центру  
К.мед.н. Анастасія КУЗНЕЦОВА

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Спосіб профілактики ускладнень при проведенні неoad'ювантної хіміотерапії у хворих на рак грудної залози.
2. **Ким і коли запропонований:** Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, пл. Свободи 6, медичний факультет, кафедра інфекційних хвороб та клінічної імунології.
3. **Джерело інформації:** Отченаш Н.М., Малярова Л.В. Дослідження частоти реактивації герпесвірусних інфекцій при проведенні неoad'ювантної хіміотерапії у хворих на рак грудної залози. Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія Медицина. 2025. Т. 33. No 5(56). С. 735–747. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-56-05>
4. **Де і коли впроваджено:** ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ «ЦЕНТР СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ ТА ІНТЕГРОВАНІХ ПОСЛУГ «КЛІНІКА СІМЕЙНОГО ЗДОРОВ'Я»;
5. **Загальна кількість спостережень:** 8 пацієнтів
6. **Результати застосування методу за період з 17.12.2024 р. по 17.12.2025 р.** Позитивний результат у 8 осіб.
7. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3):** Для профілактики реактивації герпесвірусних інфекцій на тлі імунних порушень у хворих на РГЗ рекомендовано у складі комплексної терапії застосування валацикловіру за схемою: по 1 табл. (500 мг) двічі на добу протягом 3 днів до початку курсу.
8. **Зауваження, пропозиції:** Запропонований спосіб превентивної терапії щодо реактивації герпесвірусних інфекцій у хворих на РГЗ на фоні неoad'ювантної хіміотерапії заслуговує на впровадження в практику.
9. **Відповідальний за впровадження:**

к.мед.н., доцент  
кафедри інфекційних хвороб  
та клінічної імунології  
ХНУ імені В.Н. Каразіна

Ольга КОНСТАНТИНОВСЬКА

Онлайн сервіс створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

ПРОТОКОЛ  
створення та перевірки кваліфікованого та удосконаленого електронного підпису

Дата та час: 18:23:44 23.06.2026

Назва файлу з підписом: Отченаш\_дисертація.pdf.asice  
Розмір файлу з підписом: 3.4 МБ

Перевірені файли:  
Назва файлу без підпису: Отченаш\_дисертація.pdf  
Розмір файлу без підпису: 3.6 МБ

Результат перевірки підпису: Підпис створено та перевірено успішно. Цілісність даних підтверджено

Підписувач: Отченаш Наталя Миколаївна  
П.І.Б.: Отченаш Наталя Миколаївна  
Країна: Україна

РНОКПП: 2715018485

Час підпису (підтверджено кваліфікованою позначкою часу для підпису від Надавача): 18:23:30  
23.06.2026

Сертифікат виданий: "Дія". Кваліфікований надавач електронних довірчих послуг

Серійний номер: 382367105294AF970400000067DD18005E196D04

Тип носія особистого ключа: ЗНКІ криптомодуль ІІТ Гряда-301

Алгоритм підпису: ДСТУ 4145

Тип підпису: Кваліфікований

Тип контейнера: Підпис та дані в архіві (розширений) (ASiC-E)

Формат підпису: З повними даними для перевірки (XAdES-B-LT)

Сертифікат: Кваліфікований

Версія від: 2026.05.15 13:00