

способностью лимфоидные клетки, выделенные из селезенки мышей в концентрации 100 тыс. клеток на лунку, и клетки опухолевых линий мышей, обладающие патологической регенерацией в концентрации 10000 клеток на лунку.

Результаты. Показано 100 % подавление пролиферативной активности спленоцитов в ответ на стимуляцию КонА и LPS B55 в присутствии 30 % супернатанта печеночной, почечной и легочной ткани. Обнаруженная супрессорная активность была дозозависимой и практически исчезала при концентрации супернатанта в 7 %. 90–100 % подавление пролиферативной активности клеток опухолевых линий мышей (LLC, L1210) и человека (K562) выявлено в присутствии 30 % супернатанта печеночной, почечной, легочной ткани. Данная супрессорная активность была также дозозависимой и полностью исчезала при концентрации супернатантов ниже 7,5 %. При изучении природы иммуносупрессорных свойств супернатантов с помощью физических методов воздействия на них (кипячение в течение 5 мин) было показано, что кипячение не отменяло супрессию

пролиферации K562, что говорит о небелковой природе исследуемых продуктов.

Выводы. Обнаруженная супрессия опухолевых клеток является видонеспецифичной и опосредуется низкомолекулярными небелковыми продуктами. Наблюдаемые эффекты могут быть связаны с выделением во внешнюю среду из поврежденных клеток биологически-активных веществ, способных подавлять пролиферацию как опухолевых, так и нормальных клеток организма. Определенную роль в этой супрессии, возможно, играет ТРФ-бета. Данный феномен может быть объяснен выходом из поврежденной клетки большого количества активных молекул Ca, Na, K, которые изменяют физико-химические свойства мембран клеток, препятствуя их пролиферации. Еще одним объяснением феномена супрессии может быть выход из клетки низкомолекулярных пептидов, взаимодействующих с Toll-like рецепторами на поверхности клеток, тормозящих их пролиферацию и направляющих клетки в сторону дифференцировки.

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ЦИТОХРОМОВ P450 С ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Т.А. СЕРЕДИНА¹, О.Б. ГОРЕВА¹, В.О. ТАЛАБАН¹, Н.В. ЛИТВЯКОВ²,
Е.Ю. ГАРБУКОВ², А.Ю. ГРИШАНОВА¹

ГУ «НИИ молекулярной биологии и биофизики СО РАН»¹, г. Новосибирск¹
ГУ «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАН»²

Актуальность. Неоадъювантная химиотерапия (НАХТ) показана при местнораспространенном раке молочной железы (РМЖ) и позволяет уменьшить объем первичной опухоли и выполнить радикальное оперативное вмешательство или провести органосохранное лечение. Современный подход дозирования препаратов при НАХТ должен учитывать индивидуальную способность пациента метаболизировать назначаемый химиопрепарат, что позволило бы достичь максимального про-

тивоопухолевого эффекта и свести к минимуму побочные эффекты индукционной терапии. В биотрансформации препаратов, входящих в стандартные протоколы НАХТ (CAF, FAC, CMF), участвуют ферменты суперсемейства цитохромов P450 (CYP) – CYP2B6, CYP3A4, CYP3A5, CYP2C9, CYP2C8, CYP2C19. Полиморфизм в генах этих ферментов является причиной изменения их активности, и это может быть связано с избыточной или недостаточной метаболизацией лекарственных препаратов, что

может оказывать влияние на эффективность НАХТ.

Цель. Исследование ассоциации генетического полиморфизма генов цитохромов P450 (*CYP3A4*В*, *CYP3A4*2*, *CYP3A5*3*, *CYP2B6*5*, *CYP2C8*2*, *CYP2C8*3*, *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3*, *CYP2C19*2*) с эффективностью НАХТ при раке молочной железы.

Материал и методы. В работе обследовано 300 больных РМЖ T₁₋₄N₀₋₃M₀, находящихся на лечении в НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН, с морфологически верифицированным диагнозом, которые в неoadьювантном режиме получали 2–4 курса химиотерапии по схемам CMF или CMXeloda, FAC, CAF или CAXeloda. Работа проводилась с разрешения этического комитета. Эффективность НАХТ оценивали по критериям ВОЗ, и больные с полной или частичной регрессией заболевания составили группу с положительным эффектом (n=97) от лечения, со стабилизацией или прогрессией заболевания – с отрицательным эффектом (n=83).

Генетический полиморфизм цитохромов P450 был исследован у 300 больных РМЖ методом ПДРФ-анализа. Материалом для исследования послужила геномная ДНК, выделенная из лимфоцитов периферической крови. Об ассоциации полиморфных вариантов исследуемых генов с эффективностью НАХТ судили по величине отношения шансов (ОШ). Статистический анализ проводили с использованием программы EpiInfo 6.

Результаты. Исследование полиморфных вариантов изученных генов у женщин, больных раком молочной железы, показало следующие частоты мутантных аллелей: *CYP3A5*3* – 0,89; *CYP3A4*1В* – 0,02, *CYP2C8*2* – 0,01, *CYP2C8*3* – 0,09, *CYP2C9*2* – 0,10, *CYP2C9*3* – 0,10, *CYP2C19*2* – 0,26, *CYP2B6*5* – 0,11. Следует отметить, что мутантный аллель *CYP3A4*2* от-

сутствовал в исследованной выборке пациенток. Сравнение полученных частот аллелей и генотипов с описанными в литературе для здоровых европеоидов не выявило достоверно значимых отличий. Анализ распределения полиморфных вариантов генов в группах больных раком молочной железы с положительным и отрицательным эффектом от НАХТ также не выявил значимых различий в частотах аллелей и генотипов, однако для больных с отрицательным эффектом от химиотерапии частота мутантного аллеля *CYP2C8*3* была выше, а *CYP3A5*3* ниже, чем у больных с положительным эффектом (0,11 и 0,06 для *CYP2C8*3*; 0,79 и 0,89 для *CYP3A5*3*). Не было выявлено достоверно значимых ассоциаций полиморфных вариантов генов цитохромов P450 с отрицательным эффектом от НАХТ у больных раком молочной железы: отношение шансов для *CYP3A4*1В* составило 1,10 (p=0,58); *CYP2C8*2* – 1,20 (p=0,57), *CYP2C8*3* – 1,96 (p=0,14), *CYP2C9*2* – 0,80 (p=0,71), *CYP2C9*3* – 0,62 (p=0,33), *CYP2C19*2* – 1,40 (p=0,34), *CYP2B6*5* – 1,01 (p=0,86). Показатель ОШ для *CYP3A5*3* составлял 0,36 (p=0,17) и был рассчитан для гомозигот мутантного типа по сравнению с гетерозиготами ввиду отсутствия гомозигот дикого типа. Для *CYP3A4*2* риск получить отрицательный эффект от химиотерапии не оценивался, поскольку данная выборка была представлена только индивидами с генотипом дикого типа.

Выводы. Предварительные результаты исследования показали, что полиморфизм изученных генов цитохромов P450 не ассоциирован с эффективностью НАХТ у больных раком молочной железы.

Работа выполнена в рамках интеграционного проекта СО РАМН «Молекулярно-генетические механизмы формирования и прогрессии РМЖ».