

**АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА MDR1 C  
ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ТЕРАПИИ ПРИ РАКЕ  
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

*Кадырова Д.А., \*Нормуродова К.Т., \*Норкобилова З.А.*

*Институт биофизики и биохимии при Национальном Университете РУз*

*\*Национальный университет Узбекистана им.Мирзо Улугбека*

**Аннотация:** В настоящее время наблюдается значительный рост случаев онкологических заболеваний. Проблема своевременной диагностики и лечения онкологических заболеваний остается одной из наиболее актуальных тем для медицины. Во многом это обусловлено тем, что современные методы диагностики и лечения злокачественных образований достаточно сложны и специфичны. Несмотря на многочисленные исследования в области изучения онкологических заболеваний, терапия данной патологии сталкивается с рядом трудностей, одной из которых является множественная лекарственная устойчивость (МЛУ) опухолевых клеток к различным противоопухолевым препаратам. Лекарственная устойчивость злокачественных новообразований является одной из основных причин неэффективности лечения и их клинического прогрессирования. Данное свойство раковых клеток объясняет трудность лечения онкологических больных, т.к. опухоль нечувствительна к химиотерапии независимо от комбинации применяемых лекарств. Определение персонального генотипа лекарственной устойчивости онкологических больных для прогноза индивидуального режима химиотерапии является решением данной проблемы

**Ключевые слова:** полиморфизмы MDR1, Р-гликопротеин, генетическая экспрессия, транспортер ABC, маркеры C3435T.

Рак молочной железы (РМЖ) – одно из самых распространенных онкологических заболеваний у женщин. Статистические данные последних лет свидетельствуют о неуклонном, интенсивном росте заболеваемости и смертности от РМЖ, несмотря на значительный прогресс в лечении заболевания. Лечение данной категории больных остается одной из наиболее сложных задач современной онкологии. Основной причиной неэффективности химиотерапии опухоли считают формирование под действием лекарственных средств фенотипа адаптивной множественной лекарственной устойчивости (МЛУ). МЛУ обусловлена повышением экспрессии генов ABC-транспортеров выбрасывающих широкий спектр химиопрепаратов из опухолевых клеток против градиента концентрации с затратой энергии АТФ. Семейство ABC-

транспортеров (ATP-Binding Cassette), насчитывает более 50 представителей и наиболее клинически значимым среди них является ген *ABCB1* или *MDR1*. Доминирующим фактором развития такой устойчивости является повышенная транскрипционная активность гена МЛУ, кодирующего трансмембранный белок - Р-гликопротеин.

**Цель работы:** Оценить связь полиморфизма гена *MDR1*. с экспрессией в опухоли молочной железы до и после лечения, с эффектом неоадьювантной химиотерапии.

В качестве объекта для исследований были использованы образцы биопсийного материала и кровь пациенток с диагнозом РМЖ (70 больных), до лечения и после 2 курсов неоадьювантной химиотерапии (НАХТ). Возраст больных находился в пределах 25 - 45 лет. Диагноз РМЖ у всех больных был морфологически верифицирован. У большинства пациенток была сохранена менструальная функция. В качестве контроля была использована кровь здоровых доноров – добровольцев (18 доноров). Всем больным была назначена НАХТ по стандартной схеме FAC, которая содержала циклофосфан, 5-фторурацил, доксорубицин. Основной целью НАХТ является уменьшение объема первичной опухоли (вплоть до полной элиминации).

Проведено определение генотипов онкологических больных, чувствительных к химиотерапии. Методом ПЦР была проведена амплификация ДНК, выделенной из лейкоцитов периферической крови пациенток при РМЖ и здоровых доноров в присутствии полиморфного маркера С3435Т гена *MDR1*. Полиморфный маркер С3435Т гена *MDR1*, представляющий собой замену в нуклеотидной последовательности в положении 3435 цитозина на тимин, является наиболее клинически информативным. Генотипы определяли по критерию присутствия сайта рестрикции. Были выявлены генотипы ТТ – устойчивый, СТ – среднеустойчивый и СС – чувствительный к действию лекарственных препаратов. Результаты генотипирования показали разные варианты генотипов в данной группе больных. Было показано, что у носителей ТТ - генотипа отмечается нарушение экспрессии гена *MDR1* на уровне транскрипции, что приводит к повышению активности гликопротеина-Р и быстрому выведению лекарственных средств из организма. В результате, у носителей ТТ - генотипа вероятно значительное уменьшение концентрации лекарственных средств в крови, что, в свою очередь, приводит к развитию нежелательных лекарственных реакций, побочных явлений и снижению эффекта лечения. Выявление генотипа ТТ по полиморфному маркеру С3435Т гена *MDR1* позволяет прогнозировать рецидив заболевания и наличие отдаленных метастазов.

Таким образом, генетический полиморфизм, обусловленный маркером

C3435T, может быть важным фактором, определяющим как предрасположенность к онкологическим заболеваниям, так и устойчивость к лекарственной терапии. Выявление генетических особенностей у пациентов по полиморфному маркеру C3435T гена MDR1 позволяет прогнозировать характер фармакологического ответа, что дает возможность повысить эффективность и безопасность применения ЛС.

#### **Литературы**

1. Genetic polymorphisms in MDR1, CYP3A4 and CYP3A5 genes in a Ghanaian population: a plausible explanation for altered metabolism of ivermectin in humans? Wiliam Kudzi BMC Medical genetics 2010.
2. Influence of carriage of the genotypes of the C3435T polymorphic marker of the MDR1 gene encoding the drug transporter P-glycoprotein on the course of IHD O.V.Muslimova Moscow 2015.
3. Жабина, Альбина Сергеевна. Экспрессия маркеров чувствительности к лекарственной терапии в опухолях различной локализаций Научно-исследовательский институт онкологии" Санкт-Петербург, 2010.