

УДК: 616.24-006.6:615.017:575.113

## ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ МНОЖЕСТВЕННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ И МОНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ПРИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЛЕГКОГО

Е.Л. Юмов<sup>1</sup>, М.М. Цыганов<sup>1</sup>, Н.В. Литвяков<sup>1,2</sup>, Т.В. Полищук<sup>1</sup>, С.В. Миллер<sup>1</sup>,  
Е.О. Родионов<sup>1</sup>, С.А. Тузиков<sup>1,3</sup>

ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск<sup>1</sup>

Национальный исследовательский Томский государственный университет, г. Томск<sup>2</sup>

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск<sup>3</sup>  
634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: nvlitv72@yandex.ru<sup>1</sup>

Была изучена экспрессия генов множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) и монорезистентности в нормальной ткани бронхов и опухолевой ткани немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) после неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) по схеме винорельбин/карбоплатин. В исследование включено 27 больных НМРЛ T<sub>2-4</sub>N<sub>0-3</sub>M<sub>0</sub>. Материалом для исследования служила нормальная ткань бронхов, нормальная ткань легких и опухолевая ткань, которые забирались во время оперативного вмешательства после курсов НАХТ. Уровень экспрессии 9 генов МЛУ: *ABCB1*, *ABCB2*, *ABCC1*, *ABCC2*, *ABCC5*, *ABCG1*, *ABCG2*, *GSTP1*, *MVP*, и 7 генов монорезистентности: *BRCA1*, *ERCC1*, *RRM1*, *TOP1*, *TOP2A*, *TUBB3*, *TYMS* оценивали при помощи обратнотранскриптазной количественной ПЦР в режиме реального времени (RT-qPCR). Показан высокий уровень экспрессии некоторых генов МЛУ и монорезистентности в бронхах (*ABCB1*, *ABCB2*, *ABCG1*, *ERCC1*, *GSTP1* и *MVP*), по сравнению с опухолевой тканью, у больных T<sub>1-2</sub> (*ABCG1*, *ABCG2* и *ERCC1*) и при аденокарциноме (*BRCA1*, *MVP* и *ABCB1*), по сравнению с плоскоклеточным раком. Установлена тенденция к снижению уровня экспрессии генов МЛУ и монорезистентности в опухоли больных с частичной регрессией, по сравнению с опухолью больных со стабилизацией процесса, что соответствует ранее полученным данным на опухоли молочной железы о снижении экспрессии генов МЛУ после химиотерапии у пациентов с хорошим непосредственным эффектом.

Ключевые слова: рак легкого, РНК, экспрессия, гены множественной лекарственной устойчивости, гены монорезистентности.

EXPRESSION OF MDR-GENES AND MONORESISTANCE GENES IN NON-SMALL-CELL LUNG CANCER

E.L. Yumov<sup>1</sup>, M.M. Tsyganov<sup>1</sup>, N.V. Litviakov<sup>1,2</sup>, T.V. Polishchuk<sup>1</sup>, S.V. Miller<sup>1</sup>, S.A. Tuzikov<sup>1,3</sup>  
Cancer Research Institute of Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk<sup>1</sup>

National Research Tomsk State University, Tomsk<sup>2</sup>

Siberian State Medical University, Tomsk<sup>3</sup>

5, Kooperativny Street, 634050-Tomsk, Russia, e-mail: nvlitv72@yandex.ru<sup>1</sup>

We studied the expression of multidrug resistance genes (MDR) and monoresistance genes in normal bronchial tissue and tumor tissue of the non-small cell lung cancer (NSCLC) after neoadjuvant chemotherapy (NACT) (vinorelbine-carboplatine). The study included 30 patients with NSCLC (T<sub>2-4</sub>N<sub>0-3</sub>M<sub>0</sub>). Normal bronchial tissue, normal lung tissue and tumor tissue collected during surgery following neoadjuvant chemotherapy (NACT) served as a material of the study. The expression levels of MDR genes (*ABCB1*, *ABCB2*, *ABCC1*, *ABCC2*, *ABCC5*, *ABCG1*, *ABCG2*, *GSTP1* and *MVP*), and monoresistance genes (*BRCA1*, *ERCC1*, *RRM1*, *TOP1*, *TOP2A*, *TUBB3* and *TYMS*) were estimated by quantitative reverse transcriptase PCR (RT-qPCR). The expression levels of some MDR genes and monoresistance genes (*ABCB1*, *ABCB2*, *ABCG1*, *ERCC1*, *GSTP1* and *MVP*) were significantly higher in the bronchi than in tumor tissue. The expression of *ABCG1*, *ABCG2* and *ERCC1* genes was higher in patients with T<sub>1-2</sub> cancer than in patients with T<sub>3-4</sub> cancer. Patients with adenocarcinoma had higher expression of *BRCA1*, *MVP* and *ABCB1* genes than patients with squamous cell lung cancer. A tendency towards reduction in the expression level of MDR-genes and monoresistance genes was observed in patients with partial tumor regression compared to that observed in patients with stable disease. These findings were consistent with the previous data on reduction in the MDR-gene expression after chemotherapy with a good response in breast cancer patients.

Key words: lung cancer, RNA, expression, MDR-genes, monoresistance genes.

В большинстве развитых стран рак легкого является наиболее распространенной формой злокачественного новообразования. В России ежегодно диагностируется более 52 тыс. новых случаев (86,7 на 100 тыс. населения), при этом выявляемость больных с I–II стадиями составляет 26,4 %, с III и IV стадиями – 31,8 % и 38,3 % соответственно [2, 8, 17].

Несмотря на постоянное совершенствование хирургического метода, заметной тенденции к улучшению показателей выживаемости за последние годы не наблюдается. Обобщенные данные ряда клиник показывают, что после радикальных хирургических вмешательств 5-летняя выживаемость больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) II стадии составляет в среднем 46 %, с IIIA–IV стадиями не превышает 11–15 % [6, 11]. Таким образом, подтверждается необходимость использования системной терапии у данной категории пациентов. Химиотерапия в случаях резектабельного рака легкого может применяться как до операции, так и после нее. При этом преимущества того или иного режима химиотерапии находятся в процессе изучения, и нет пока однозначной точки зрения в плане рекомендаций по ее применению в комбинированном лечении НМРЛ [1, 5, 7, 17].

Важнейшим ограничением конвенциональной химиотерапии рака является химиорезистентность, которая может быть как предсуществующей, так и формироваться в процессе лечения и обуславливаться повышением экспрессии энергозависимых транспортеров лекарств (*ABCB1*, *ABCC1*, *ABCC2*, *ABCG1*, *ABCG2*, *MVP*), осуществляющих выброс цитостатических препаратов из опухолевых клеток против градиента концентрации [13].

Кроме этого, чувствительность опухоли к отдельным препаратам коррелирует с экспрессионными характеристиками некоторых молекул, которые называют маркерами монорезистентности. Например, повышенная экспрессия ферментов репарации ДНК, в частности *ERCC1* и *XRCC1*, позволяет опухоли нейтрализовать воздействие препаратов платины и алкилирующих агентов [10]. Для таксанов и винорельбина важна экспрессия в опухоли  $\beta 3$ -тубулина (*TUBB3*) – основного строительного материала микротрубочек, которые разрушают таксаны и винорельбин. При НМРЛ высокая экспрессия *TUBB3* связана с хорошим ответом на адьювантную химиотерапию по схеме

цисплатина и винорельбина [14]. Настоящее исследование посвящено изучению механизмов, участвующих в реализации эффекта неоадьювантной химиотерапии (НАХТ) немелкоклеточного рака легкого, которые связаны с экспрессией генов множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) и монорезистентности.

**Цель исследования** – изучить экспрессию генов МЛУ и монорезистентности в нормальной ткани бронхов и опухолевой ткани немелкоклеточного рака легкого после проведения неоадьювантной химиотерапии по схеме винорельбин/карбоплатин.

#### Материал и методы

В исследование включены 27 больных немелкоклеточным раком легкого  $T_{2-4}N_{0-3}M_0$ , получавших лечение в клиниках ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией 1964 г. (исправленной в 1975 и 1983 гг.), получено разрешение локального этического комитета НИИ онкологии СО РАМН и информированное согласие пациентов. Пациенты получали комбинированное лечение: 2 курса НАХТ по схеме винорельбин (35 мг/м<sup>2</sup>) / карбоплатин (AUC 6), радикальное хирургическое вмешательство и 3 курса химиотерапии в адьювантном режиме по той же схеме.

Распределение больных по полу: мужчин – 23 (85,2 %), женщин – 4 (14,8 %). Медиана возраста – 57,8 года (диапазон 46–67 лет). Центральный рак выявлен у 15 (55,5 %) больных, периферический рак – у 12 (44,5 %). По морфологии плоскоклеточный рак выявлен у 18 (66,7 %) больных, реже встречалась аденокарцинома – у 7 (25,9 %), на долю карциносаркомы и крупноклеточного рака пришлось по 1 случаю (3,7 %). Стадии заболевания: II стадия была диагностирована у 3 (11,1 %) больных, III стадия – у 6 (22,2 %), IIIA стадия – у 15 (55,5 %) и IIIB стадия зафиксирована у 3 (11,1 %) пациентов. Объем выполненных операций: реконструктивно-пластические – 4 (14,8 %) вмешательства, комбинированные операции – 6 (22,2 %), лобэктомии – 10 (37 %) и пневмонэктомии – 7 (25,9 %) случаев. Всем пациентам выполнялась медиастинальная лимфодиссекция.

Материалом для исследования служила нормальная ткань бронхов, нормальная ткань легких и опухолевая ткань, которые забирались во время оперативного вмешательства после курсов НАХТ. Образцы ткани (~60–70 мм<sup>3</sup>) помещали в раствор

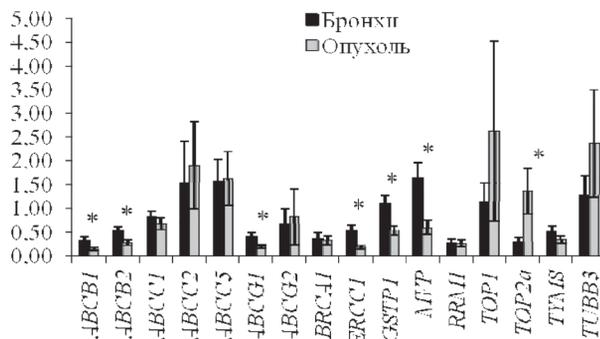


Рис. 1. Экспрессия генов МЛУ и монорезистентности в опухолевой ткани легкого и нормальных бронхах после проведения НАХТ. Примечание: \* – различия между выборками статистически значимы

RNAlater (Ambion, USA) и сохраняли при температуре  $-80^{\circ}\text{C}$  (после 24-часовой инкубации при  $+4^{\circ}\text{C}$ ) для дальнейшего выделения РНК. Тотальную РНК выделяли с помощью набора RNeasy mini kit Plus, содержащего ДНК-азу I (Qiagen, Germany) с добавлением в раствор РНК ингибитора РНК-аз RiboLock™ (Fermentas, Lithuania). RIN составил 6,6–8,0, определялся при помощи системы капиллярного электрофореза TapeStation (Agilent Technologies, USA). Концентрация и чистоту выделения РНК оценивали на спектрофотометре NanoDrop-2000 (Thermo Scientific, USA) (концентрация РНК составила 75–210 нг/мкл,  $A_{260}/A_{280}=1,85\text{--}2,15$ ;  $A_{260}/A_{230}=1,80\text{--}2,22$ ). Для получения кДНК на матрице РНК проводили реакцию обратной транскрипции с помощью набора RevertAid™ (Fermentas, Lithuania) со случайными гексануклеотидами. Уровень экспрессии генов 9 МЛУ: *ABCB1*, *ABCB2*, *ABCC1*, *ABCC2*, *ABCC5*, *ABCG1*, *ABCG2*, *GSTP1*, *MVP*, и 7 генов монорезистентности: *BRCA1*, *ERCC1*, *RRM1*, *TOP1*, *TOP2A*, *TUBB3*, *TYMS* оценивали при помощи обратнотранскриптазной количественной ПЦР в режиме реального времени (RT-qPCR) по технологии TaqMan на амплификаторе Rotor-Gene-6000 (Corbett Research, Australia). ПЦР ставили в объеме 15 мкл с 2,5 ед HotStart Taq polymerase (Sibenzyme, Россия) с соответствующим буфером и 50 нг кДНК. Последовательность праймеров представлена в табл. 1, методика оценки относительной экспрессии генов МЛУ описана ранее [9]. Для калибратора использовали РНК здоровой легочной ткани 10 больных НМРЛ. В качестве результата использовался уровень экспрессии указанных

генов относительно *GAPDH* и нормальной ткани бронхов, вычисляемый по методу Pfaffl [12].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ «STATISTICA 8.0» (StatSoft Inc., USA). Для проверки гипотезы о значимости различий признака использовали критерий Вилкоксона – Манна – Уитни.

### Результаты и обсуждение

После проведенного лечения эффективность НАХТ была оценена с помощью шкалы RECIST у 27 пациентов. Полная регрессия была достигнута в 1 (3,7 %), частичная регрессия – в 4 (14,8 %) случаях, а наиболее часто встречался эффект стабилизации процесса – в 22 (81,5 %) наблюдениях.

Было установлено, что в нормальных бронхах экспрессия генов: *ABCB1*, *ABCB2*, *ABCG1*, *ERCC1*, *GSTP1* и *MVP* после проведения НАХТ значительно выше, чем в опухолевой ткани, за исключением гена *TOP2a*, экспрессия которого в опухоли выше, чем в бронхах (рис. 1), т. е. противоопухолевые химиопрепараты накапливаются больше в опухолевой ткани легких, а не в бронхах.

На следующем этапе оценили связь экспрессии генов МЛУ и монорезистентности с основными клинико-морфологическими параметрами. Не было установлено связи экспрессии изучаемых генов в опухоли с возрастом пациентов (данные не представлены) и лимфогенным метастазированием (табл. 2).

У больных с опухолью, соответствующей  $T_{3-4}$ , отмечалась сниженная по сравнению с  $T_{1-2}$  экспрессия генов *ABCG1*, *ABCG2* и *ERCC1* после НХТ, что может обуславливать более высокую чувствительность опухоли больных с  $T_{3-4}$  к химиотерапии и карбоплатину, в частности, поскольку известно, что высокая экспрессия генов репарации и *ERCC1* определяет устойчивость опухоли легкого к препаратам платины (табл. 2) [16].

При периферической локализации опухоли экспрессия генов *MVP* и *TOP1* выше, чем при центральной локализации, в 2–3 раза (табл. 3). Аденокарцинома, по сравнению с плоскоклеточным раком, отличалась высокой экспрессией *BRCA1*, определяющего резистентность к карбоплатину, и генов *MVP* и *ABCB1*, которые отвечают за устойчивость к винорельбину [18]. Это может явиться одной из важных причин известной в литературе низкой чувствительности аденокарциномы (по

Таблица 1

## Последовательность праймеров и проб исследованных генов

Гены	Ампликон	Последовательность	Дизайн
<i>ABCB1</i> NM_000927.4	93 bp	F 5'-gattgacagctacagcacgg-3'	ОД
		R 5'-ggtcgggtgggatagtga-3'	
		Probe 5'-tgccgaacacattggaaggaaa-3'	
<i>ABCB2</i> NM_018833.2 NM_000544.3	153 bp	F 5'-ctggctgtgattgacatcct-3'	[10]
		R 5'-gcaagttgattcgagacatggt-3'	
		Probe 5'-aggtgatttgacccccatgccttt-3'	
<i>ABCC1</i> NM_004996.3	87 bp	F 5'-agggtggctgctggaaag-3'	ОД
		R 5'-cggagcccttgatagcca-3'	
		Probe 5'-tggctgagatggacaagtggag-3'	
<i>ABCC2</i> NM_000392.3	85 bp	F 5'-cctgctgctctggaa-3'	ОД
		R 5'-tgcccttgatggtgatgtg-3'	
		Probe 5'-ggactgctgtggacatagg-3'	
<i>ABCC5</i> NM_005688.2	76 bp	F 5'-caagagggtaaactggttga-3'	ОД
		R 5'-ctaaaatggctgaaatgagagag-3'	
		Probe 5'-ggcagtggtggagtggaaaa-3'	
<i>ABCG1</i> NM_004915.3	78 bp	F 5'-cctactacctggccaagaccat-3'	[10]
		R 5'-agtacacgatctgcagtaggc-3'	
		Probe 5'-acgtgcccttcagatcatgttccagt-3'	
<i>ABCG2</i> NM_004827.2	97 bp	F 5'-aaaggatgtctaagcagga-3'	ОД
		R 5'-tgaggccaataaggtgagg-3'	
		Probe 5'-tcgaggctgatgaatggagaag-3'	
<i>BRCA1</i> NM_007294.3 NM_007298.3 NM_007297.3 NM_007300.3	107 bp	F 5'-acagctgtgtggtcttctgtg-3'	ОД
		R 5'-cattgtctctgtccagcctc-3'	
		Probe 5'-catcattcaccttggcacaggtgt-3'	
<i>ERCC1</i> XM_005258638.1 Все транскрипты	121 bp	F 5'-ggcgacgtaattcccacta-3'	ОД
		R 5'-agttcttcccaggctctgc-3'	
		Probe 5'-accacaactgcaccagactacatcca-3'	
<i>GAPDH</i> NM_002046.3	124 bp	F 5'-gccagccgagccacatc-3'	ОД
		R 5'-ggcaacaatccactttaccaga-3'	
		Probe 5'-cgcccaatacgaccaatccg-3'	
<i>GSTP1</i> NM_000852.3	84 bp	F 5'-ctggtggacatggtgaatgac-3'	ОД
		R 5'-ctgcccgcctcatagttg-3'	
		Probe 5'-aggacctccgctgcaatacatctc-3'	
<i>MVP</i> NM_017458.3	87 bp	F 5'-ggaggtgctggaaaaggac-3'	ОД
		R 5'-tcctcaaaatcaagcagcg-3'	
		Probe 5'-ctgcccactgcctccat-3'	
<i>RRM1</i> NM_001033.3	94 bp	F 5'-actaagcacctgactatgctatcc-3'	ОД
		R 5'-cttccatcacatcactgaacttt-3'	
		Probe 5'-cagccagatcgctgtcttaacttga-3'	

Продолжение таблицы 1

TOP1 NM_003286.2	97 bp	F 5'-ggcgagtgaatctaaggataatgaa -3'	ОД
		R 5'- tggatatcttaaagggtacagcgaa -3'	
		Probe 5'-accatttcccatcatcctttgttctgagc -3'	
TOP2A NM_001067.3	75 bp	F 5'-agtcgctttcagggttcttgag-3'	ОД
		R 5'-tttcatttacagcgtcgaatgg-3'	
		Probe 5'-cccttcacgaccgtcacatgga-3'	
TUBB3 NM_006086.3	71 bp	F 5'-gggccaagttctgggaagtc-3'	ОД
		R 5'-cgagtcgccacgtagttg-3'	
		Probe 5'-atgagcatggcatcgacccagc-3'	
TYMS NM_001071.2	91 bp	F 5'-tctggaagggttttggga-3'	ОД
		R 5'-tccagatttctactcctt-3'	
		Probe 5'-tcttagcatttggatcccttga-3'	

Примечание: все пробы – FAM →ВНQ1; NM – номер последовательности РНК в NCBI Nucleotide Database (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide>); bp – пары оснований; F – прямой праймер; R – обратный праймер; ОД – оригинальный дизайн.

Таблица 2

### Связь экспрессии генов МЛУ и монорезистентности в опухолевой ткани легкого с размером опухоли и лимфогенным метастазированием

Гены	Размер опухоли		Лимфогенное метастазирование	
	T <sub>1-2</sub>	T <sub>3-4</sub>	N <sub>0</sub>	N <sub>1-3</sub>
ABCB1	0,40 ± 0,22	0,13 ± 0,05	0,25 ± 0,16	0,16 ± 0,06
ABCB2	0,33 ± 0,15	0,28 ± 0,07	0,30 ± 0,10	0,28 ± 0,08
ABCC1	0,98 ± 0,78	0,56 ± 0,15	0,80 ± 0,50	0,58 ± 0,17
ABCC2	0,07 ± 0,05	0,21 ± 0,06	0,26 ± 0,11	0,14 ± 0,06
ABCC5	0,65 ± 0,24	0,52 ± 0,11	0,59 ± 0,18	0,53 ± 0,12
ABCG1	0,42 ± 0,17*	0,17 ± 0,05	0,23 ± 0,13	0,23 ± 0,06
ABCG2	0,58 ± 0,36*	0,16 ± 0,06	0,24 ± 0,12	0,27 ± 0,13
BRCA1	0,10 ± 0,07	0,37 ± 0,13	0,46 ± 0,23	0,23 ± 0,11
ERCC1	0,37 ± 0,09*	0,13 ± 0,03	0,19 ± 0,08	0,18 ± 0,05
GSTP1	0,40 ± 0,20	0,40 ± 0,16	0,24 ± 0,16	0,49 ± 0,17
MVP	0,63 ± 0,21	0,42 ± 0,11	0,50 ± 0,17	0,45 ± 0,12
RRM1	0,17 ± 0,01	0,32 ± 0,11	0,14 ± 0,02	0,36 ± 0,12
TOP1	0,33 ± 0,19	0,21 ± 0,07	0,25 ± 0,13	0,23 ± 0,08
TOP2a	0,76 ± 0,25	2,46 ± 1,12	1,02 ± 0,63	2,61 ± 1,28
TYMS	0,25 ± 0,12	0,31 ± 0,08	0,38 ± 0,10	0,26 ± 0,08
TUBB3	0,51 ± 0,07	1,21 ± 0,43	1,27 ± 0,59	0,95 ± 0,43

Примечание: \* – различия между выборками статистически значимы.

сравнению с плоскоклеточным раком) к химиотерапии [5].

После проведения НАХТ была оценена экспрессия генов МЛУ и монорезистентности в опухолевой ткани у больных с частичной регрессией и стабилизацией. Статистически значимых различий не установлено, что связано с небольшой частотой больных с частичной регрессией ( $n=4$ ). Однако на рис. 2 хорошо виден низкий уровень экспрессии большинства генов МЛУ и монорезистентности в опухоли легкого больных с частичной регрессией (для генов *ABCB1*, *ABCB2*, *ABCC2*, *ABCG1*, *TYMS* снижение на уровне тенденции,  $0,05 < p < 0,01$ ) по сравнению с опухолью больных со стабилизацией. Ранее на опухоли молочной железы были установлены аналогичные результаты. Показано, что для достижения эффекта НАХТ важным является направление изменения экспрессии, а не исходный уровень экспрессии генов МЛУ до лечения. Уменьшение экспрессии генов МЛУ в опухоли молочной железы после проведения

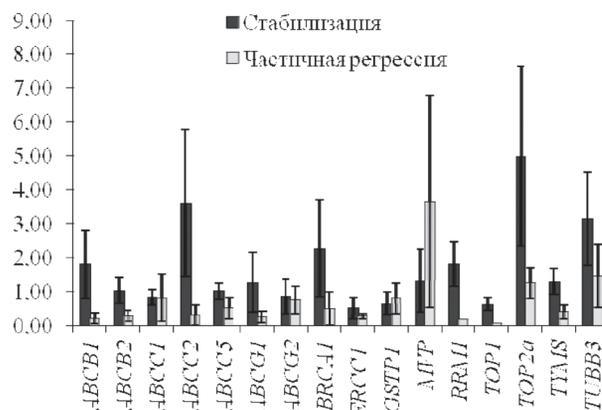


Рис. 2. Экспрессия генов МЛУ и монорезистентности в опухолевой ткани легкого у больных с различным ответом на НАХТ

НАХТ сочеталось с хорошим ответом на лечение. Повышение экспрессии этих генов было связано с отсутствием непосредственного эффекта НАХТ [3, 4, 9]. Динамический процесс формирования

Таблица 3

### Связь экспрессии генов МЛУ и монорезистентности в опухолевой ткани легкого с гистотипом и локализацией опухоли

Гены	Гистотип		Локализация	
	Аденокарцинома	Плоскоклеточный	Периферическая	Центральная
ABCB1	0,24 ± 0,09*	0,10 ± 0,03	0,26 ± 0,11	0,13 ± 0,05
ABCB2	0,33 ± 0,18	0,22 ± 0,06	0,36 ± 0,10	0,21 ± 0,07
ABCC1	0,12 ± 0,06	0,76 ± 0,31	0,54 ± 0,22	0,76 ± 0,33
ABCC2	0,25 ± 0,07	0,15 ± 0,07	0,12 ± 0,04	0,23 ± 0,09
ABCC5	0,25 ± 0,05	0,66 ± 0,15	0,39 ± 0,09	0,71 ± 0,16
ABCG1	0,17 ± 0,05	0,22 ± 0,07	0,25 ± 0,09	0,21 ± 0,07
ABCG2	0,13 ± 0,04	0,34 ± 0,17	0,31 ± 0,17	0,20 ± 0,08
BRCA1	0,64 ± 0,33*	0,17 ± 0,05	0,51 ± 0,23	0,16 ± 0,04
RRM1	0,28 ± 0,15	0,29 ± 0,13	0,28 ± 0,12	0,28 ± 0,13
GSTP1	0,13 ± 0,11	0,42 ± 0,19	0,29 ± 0,11	0,52 ± 0,23
MVP	1,09 ± 0,62*	0,30 ± 0,08	0,64 ± 0,12*	0,30 ± 0,13
ERCC1	0,13 ± 0,05	0,15 ± 0,05	0,25 ± 0,07	0,13 ± 0,04
TOP1	0,25 ± 0,22	0,14 ± 0,05	0,38 ± 0,12*	0,10 ± 0,04
TOP2a	0,38 ± 0,28*	3,28 ± 1,50	0,83 ± 0,21	3,34 ± 1,69
TYMS	0,37 ± 0,17	0,27 ± 0,09	0,34 ± 0,10	0,25 ± 0,09
TUBB3	2,21 ± 1,08*	0,87 ± 0,39	1,52 ± 0,58	0,59 ± 0,31

Примечание: \* – различия между выборками статистически значимы.

МЛУ, о котором свидетельствует повышенный или сниженный уровень экспрессии генов МЛУ после химиотерапии, может являться универсальным механизмом лекарственной устойчивости опухолей многих локализаций в клинических условиях.

### Заключение

Была изучена экспрессия генов МЛУ и монорезистентности в нормальной ткани бронхов и опухолевой ткани НМРЛ после проведения неоадьювантной химиотерапии по схеме винорельбин/карбоплатин. Показан высокий уровень экспрессии некоторых генов МЛУ и монорезистентности в бронхах, по сравнению с опухолевой тканью, у больных T<sub>1-2</sub> при аденокарциноме по сравнению с плоскоклеточным раком. Установлена тенденция к снижению уровня экспрессии генов МЛУ в опухоли больных с частичной регрессией по сравнению с опухолью больных со стабилизацией процесса, что соответствует нашим данным, полученным на опухоли молочной железы [3, 4, 9].

*Работа поддержана грантом ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009–2013 гг.» соглашение № 8291 от 27 августа 2012 г.*

### ЛИТЕРАТУРА

1. Арсеньев А.И. Адьювантная химиотерапия и лучевая терапия операбельного немелкоклеточного рака лёгкого // Практическая онкология. 2006. Т. 7, № 3. С. 154–160.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2013. 232 с
3. Литвяков Н.В., Гарбуков Е.Ю., Слонимская Е.М. и др. Связь безметастатической выживаемости больных раком молочной железы и вектора изменения экспрессии генов множественной лекарственной устойчивости в опухоли при проведении неоадьювантной химиотерапии // Вопросы онкологии. 2013. Т. 59, № 3. С. 334–340.
4. Литвяков Н.В. Градиентный феномен экспрессии генов множественной лекарственной устойчивости в опухоли молочной железы при проведении неоадьювантной химиотерапии: связь с прогрессированием заболевания // Сибирский онкологический журнал. 2013. № 4 (58). С. 5–11.
5. Миллер С.В., Тузиков С.А., Гольдберг В.Е. и др. Неоадьювантная химиотерапия таксанами в комбинированном лечении немелкоклеточного рака легкого // Российский онкологический журнал. 2011. № 5. С. 4–8.
6. Трахтенберг А.Х., Колбанов К.И. Рак легкого. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 160 с.
7. Butts C.A., Ding K., Seymour L. et al. Randomized phase III trial of vinorelbine plus cisplatin compared with observation in completely resected stage IB and II nonsmall-cell lung cancer: updated survival analysis of JBR-10 // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 28. P. 29–34.
8. Ferlay J., Shin H.R., Bray F. et al. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; Year. Available at: <http://globocan.iarc.fr>. 2010.
9. Litviakov N.V., Cherdyntseva N.V., Tsyganov M.M. et al. Changing the expression vector of multidrug resistance genes is related to neo-adjuvant chemotherapy response // Cancer Chemother. Pharmacol. 2013. Vol. 71 (1). P. 153–163.
10. Olaussen K.A., Dunant A., Fouret P. et al. DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy // New Engl. J. Med. 2006. Vol. 355 (10). P. 983–991.
11. Porhanov V.A., Poliakov I.S., Kononenko V.B. et al. Surgery for Stage III A-B NSCLC (with mediastinal lymph nodes involvement) // J. Thorac. Oncol. 2007. Vol. 2 (8). S. 787.
12. Pfaffl M.W. A new mathematical model for relative quantification in real-time RT-PCR // Nucleic Acids Res. 2001. Vol. 29. e. 45.
13. Schinkel A.H., Jonker J.W. Mammalian drug efflux transporters of the ATP binding cassette (ABC) family: an overview // Adv. Drug Deliv. Rev. 2003. Vol. 55 (1). P. 3–29.
14. Schettino C., Bareschino M.A., Maione P. et al. The potential role of pharmacogenomic and genomic in the adjuvant treatment of early stage non small cell lung cancer // Current genomics. 2008. Vol. 9 (4). P. 252–262.
15. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer Statistics, 2012. // CA Cancer J. Clin. 2012. Vol. 62. P. 10–29.
16. Simon G.R., Ismail-Khan R., Bepler G. Nuclear excision repair-based personalized therapy for non-small cell lung cancer: from hypothesis to reality // Int. J. Biochem. Cell Biol. 2007. Vol. 39. P. 1318–1328.
17. Song W.A., Zhou N.K., Wang W. et al. Survival benefit of neo-adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer: an updated meta-analysis of 13 randomized control trials // J. Thorac. Oncol. 2010. Vol. 5 (4). P. 510–516.
18. Su C., Zhou S., Zhang L. et al. ERCC1, RRM1 and BRCA1 mRNA expression levels and clinical outcome of advanced non-small cell lung cancer // Med. Oncol. 2011. Vol. 28 (4). P. 1411–1417.

Поступила 7.10.13