

3. Среди группы наблюдения у 45% пациентов наблюдались воспалительные процессы, а у 55% пациентов после операции осложнений не было.

Наше исследование показало важность культуральных методов при планировании оперативного лечения при мочекаменной болезни. А дальнейшее изучение бактериологических исследований мочи перед операцией, мочи, полученной из почечной лоханки интраоперационно, и камня представляет новые направления для создания алгоритмов наблюдения пациентов с мочекаменной болезнью, прогнозирования осложнений в послеоперационном периоде, а также локальных протоколов периоперационной антибиотикопрофилактики и антибактериальной терапии для пациентов с МКБ.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Гнойно – септические осложнения в урологическом отделении стационара (обзор литературы) / В.Л. Мельников, Н.Н. Митрофанова, А.О. Суменкова, Н.А. Терина // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2019. – № 3 (51). – С. 39–53.
2. Периоперационная антибиотикопрофилактика в урологической практике / А.Ч. Усупбаев, Б.А. Кабаев, А.А. Усупбаева, [и др.] // Вестник Кыргызской государственной медицинской академии имени И.К. Ахунбаева. – 2017. – № 3. – С. 172–176.
3. Послеоперационные инфекционные осложнения у больных с мочекаменной болезнью / А.Ч. Усупбаев, Б.А. Кабаев, А.С. Иманкулова [и др.] // Исследования и практика в медицине. – 2018. – Т. 5, № 1. – С. 30–37.
4. Динамика маркеров ангиогенеза и воспаления у больных мочекаменной болезнью с обструктивной уропатией / В.М. Попков, Н.Б. Захарова, А.Н. Понукалин [и др.] // Саратовский научно – медицинский журнал. – 2017. – Т. 13, № 3. – С. 55 – 60.
5. Возможности прогнозирования развития воспалительных осложнений послеоперационного периода у больных с мочекаменной болезнью / А.Г. Бережной, Ю.С. Винник, С.С. Дунаевская, Д.А. Антюфриева // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2019. – № 2. – С. 109–113.
6. Антонов, А.В. Малоинвазивные методы лечения мочекаменной болезни / А.В. Антонов // Урологические ведомости. – 2013. – Т. 3, № 1. – С. 33 – 38.

Сведения об авторах

Д.Д. Бузорина* – студент

Ю.Ф. Стрюкова – студент

А.И. Лебедев – врач – уролог ЧУЗ «КБ «РЖД – Медицина» г. Екатеринбург»

В.Р. Ибрагимов – врач – уролог ЧУЗ «КБ «РЖД – Медицина» г. Екатеринбург»

Information about the authors

D.D. Buzorina* – Student.

Yu.F. Stryukova – Student

A.I. Lebedev – Urologist of Russian Railways Clinical Hospital

V.R. Ibragimov – Urologist of Russian Railways Clinical Hospital

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

89533854218@mail.ru

УДК: 618.19 – 006: 575.224.23

РОЛЬ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ СЕМЕЙСТВА ABC – ТРАНСПОРТЕРОВ В ЛЕЧЕНИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Булатова Данна^{1,2}, Ибрагимова Марина Константиновна^{1,2,3}, Цыганов Матвей Михайлович^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

²НИИ онкологии Томского НИМЦ РАН

³ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет»

Томск, Россия

Аннотация

Введение. Одной из важных причин неэффективности проводимой химиотерапии при раке молочной железы (РМЖ) является формирование фенотипа множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) у опухолевых клеток, которая обусловлена экспрессией генов энергозависимых ABC – транспортеров. Предположительно, что изменение экспрессии данных генов связано с эффективностью неoadъювантной химиотерапии (НХТ). **Цель исследования** – изучение экспрессии генов ABC – транспортеров в опухоли молочной железы. **Материал и методы.** В исследование было включено 129 больных РМЖ IIА–IIIВ стадии. РНК выделяли из образцов опухолевой ткани до и после НХТ. Уровень экспрессии генов *ABCB1*, *ABCC1*, *ABCC2*, *ABCC5*, *ABCG1*, *ABCG2* оценивали при помощи обратной – транскриптазной количественной ПЦР в режиме реального времени. **Результаты.** Наибольший уровень экспрессии показан для генов *ABCC5* (3,13±0,73) и *ABCG1* (2,49±0,65), наименьший для гена *ABCG2* (1,40±0,22). После химиотерапии высокий уровень сохраняется у генов *ABCG1* (2,02±0,28) и *ABCG2* (1,96±0,34). Выявлено, что до лечения наибольшее количество белка – транспортера продуцируется геном *ABCB1* (3,79±0,68), *ABCC1* (2,97±0,61), наименьшее для гена *ABCC2* (1,30±0,23). После

лечения количество продуцируемого белка увеличивается, однако снижение этого показателя наблюдается у гена ABCG1 ($1,56 \pm 0,31$). Снижение экспрессии генов *ABCB1*, *ABCC1*, *ABCC2*, *ABCG1*, *ABCG2* ($p < 0,0002$) определяет наличие объективного ответа на химиотерапию. Установлен высокий прогностический потенциал снижения экспрессии генов *ABCB1*, *ABCC5*, *ABCG1*, *ABCG2* (log – rank test $p < 0,0001$) в процессе лечения. **Выводы.** Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало, что аномальные изменения в некоторых генах ABC – транспортеров, а также снижение их экспрессии в ходе неoadъювантной химиотерапии, могут служить предикторами эффективности лечения.

Ключевые слова: рак молочной железы, экспрессия, множественная лекарственная устойчивость, неoadъювантная химиотерапия.

THE ROLE OF GENE EXPRESSION ABC TRANSPORTER FAMILIES IN CANCER TREATMENT BREAST CANCER

Bulatova Danna^{1,2}, Ibragimova Marina Konstantinovna^{1,2,3}, Tsyganov Matvey Mikhailovich^{1,2}

¹Siberian State Medical University

²Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center

³Tomsk State University

Tomsk, Russia

Abstract

Introduction. One of the important reasons for the ineffectiveness of chemotherapy in breast cancer (BC) is the formation of a multiple drug resistance (MDR) phenotype in tumor cells, which is caused by the expression of energy – dependent ABC transporter genes. Presumably, the change in the expression of these genes is associated with the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy (HCT). **The aim of the study** is to research the expression of ABC transporter genes in breast tumors. **Material and methods.** 129 patients with stage II–III breast cancer were included in the study. RNA was isolated from tumor tissue samples before and after HCT. The expression level of the *ABCB1*, *ABCC1*, *ABCC2*, *ABCC5*, *ABCG1*, and *ABCG2* genes was assessed using real – time reverse transcriptase quantitative PCR. **Results.** the highest expression level was shown for the *ABCC5* (3.13 ± 0.73) and *ABCG1* (2.49 ± 0.65) genes, the lowest for the *ABCG2* gene (1.40 ± 0.22). After chemotherapy, the *ABCG1* (2.02 ± 0.28) and *ABCG2* (1.96 ± 0.34) genes retain a high level. It was revealed that before treatment, the largest amount of transporter protein is produced by the *ABCB1* gene (3.79 ± 0.68), *ABCC1* (2.97 ± 0.61), and the smallest for the *ABCC2* gene (1.30 ± 0.23). After treatment, the amount of protein produced increases, but a decrease in this indicator is observed in the *ABCG1* gene (1.56 ± 0.31). A decrease in the expression of the genes *ABCB1*, *ABCC1*, *ABCC2*, *ABCG1*, *ABCG2* ($p < 0.0002$) determines the presence of an objective response to chemotherapy. A high prognostic potential for reducing the expression of the genes *ABCB1*, *ABCC5*, *ABCG1*, *ABCG2* (log – rank test $p < 0.0001$) during treatment has been established. **Conclusions.** Thus, the study demonstrated that abnormal changes in some ABC transporter genes, as well as a decrease in their expression during neoadjuvant chemotherapy, can serve as predictors of treatment effectiveness.

Keywords: breast cancer, expression, multidrug resistance, neoadjuvant chemotherapy.

ВВЕДЕНИЕ

Наиболее распространенный вид онкологической патологии у женщин является рак молочной железы (РМЖ). Современная системная химиотерапия, основанная на использовании таких препаратов, как доксорубин, паклитаксел и циклофосфамид, является стандартной терапией для пациентов с РМЖ. Однако, несмотря на попытки лечения, опухоль способна сохранять свою жизнеспособность и продолжать рост. Это серьезная проблема в онкологии, так как резистентность опухоли может привести к неэффективности проводимой химиотерапии и рецидивам заболевания. Считается, что в основе возникновения неэффективности химиотерапии лежит формирование фенотипа множественной лекарственной устойчивости (МЛУ), характерной особенностью которого является способность опухолевых клеток выживать даже при использовании высоких доз широкого спектра химиопрепаратов. Явление лекарственной устойчивости связывают с работой семейства генов ABC – транспортеров (АТР – Binding Cassette); функционирование продуктов этих генов связывают с возникновением МЛУ. ABC – транспортеры – большая группа белков, в норме транспортирующая различные вещества через мембраны клетки. В нормальных условиях белки экспрессируются в барьерных тканях, таких как гематоэнцефалический барьер, кишечник, печень, почки и плацента, где и выполняют свою транспортную функцию. В опухолевых же клетках происходит их чрезмерная активация, что и обеспечивает явление резистентности. По причине того, что количество генов разнообразно, должного понимания,

какие из них имеют прогностическое значение, т.е. могут выступать предсказательными маркерами, нет.

Цель исследования – изучение экспрессии генов ABC – транспортеров в опухоли молочной железы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 129 больных РМЖ с морфологически верифицированным диагнозом и клинической стадией ПА–ПВ (T1 – 4N0 – 3M0), в возрасте 28–68 лет (средний возраст $47,43 \pm 0,78$ лет), получавшие в 2006 – 2020 годах лечение в клинике НИИ онкологии.

1. Выделение РНК. РНК выделяли из 129 образцов опухоли с помощью набора RNeasy Plus mini Kit (Qiagen, Germany) в соответствии с инструкцией производителя.

2. Количественная Real – time qPCR. Уровень экспрессии генов *ABCB1*, *ABCC1*, *ABCC2*, *ABCC5*, *ABCG1*, *ABCG2* оценивали при помощи обратно – транскриптазной количественной ПЦР в режиме реального времени (RT – qPCR) с праймерами и зондами по технологии TaqMan на амплификаторе Rotor – Gene – 6000 (Corbett Research, Australia).

3. Проводилось иммуногистохимическое исследование экспрессии белков ABC и с помощью светового микроскопа «AxioStar plus» (Carl Zeiss, Germany) детально оценивалось экспрессия белков ABC – транспортеров в опухолевых клетках и в строме

4. Статистические методы исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Установлено, что уровень экспрессии в исследуемых генах до лечения выше по сравнению с послеоперационным уровнем. Наибольший уровень показан для генов *ABCC5* ($3,13 \pm 0,73$) и *ABCG1* ($2,49 \pm 0,65$), наименьший для гена *ABCG2* ($1,40 \pm 0,22$). После химиотерапии высокий уровень сохраняется у генов *ABCG1* ($2,02 \pm 0,28$) и *ABCG2* ($1,96 \pm 0,34$).

Выявлено, что до лечения наибольшее количество белка – транспортера продуцируется геном *ABCB1* ($3,79 \pm 0,68$), *ABCC1* ($2,97 \pm 0,61$), наименьшее для гена *ABCC2* ($1,30 \pm 0,23$). После лечения количество продуцируемого белка увеличивается, однако снижение этого показателя наблюдается у гена *ABCG1* ($1,56 \pm 0,31$). У генов *ABCB1*, *ABCC1*, *ABCC2* наблюдается прямая зависимость между уровнем экспрессии и количеством белка ($r_s = 0,39$; $0,11$; $0,26$). У *ABCB5*, *ABCG1*, *ABCG2* наблюдается обратная пропорциональная зависимость ($r_s = -0,18$; $-0,24$; $-0,01$).

Снижение экспрессии генов *ABCB1*, *ABCC1*, *ABCC2*, *ABCG1*, *ABCG2* ($p < 0,0002$) определяет наличие объективного ответа на химиотерапию. Установлен высокий прогностический потенциал снижения экспрессии генов *ABCB1*, *ABCC5*, *ABCG1*, *ABCG2* (log – rank test $p < 0,0001$) в процессе лечения (Рис.1).

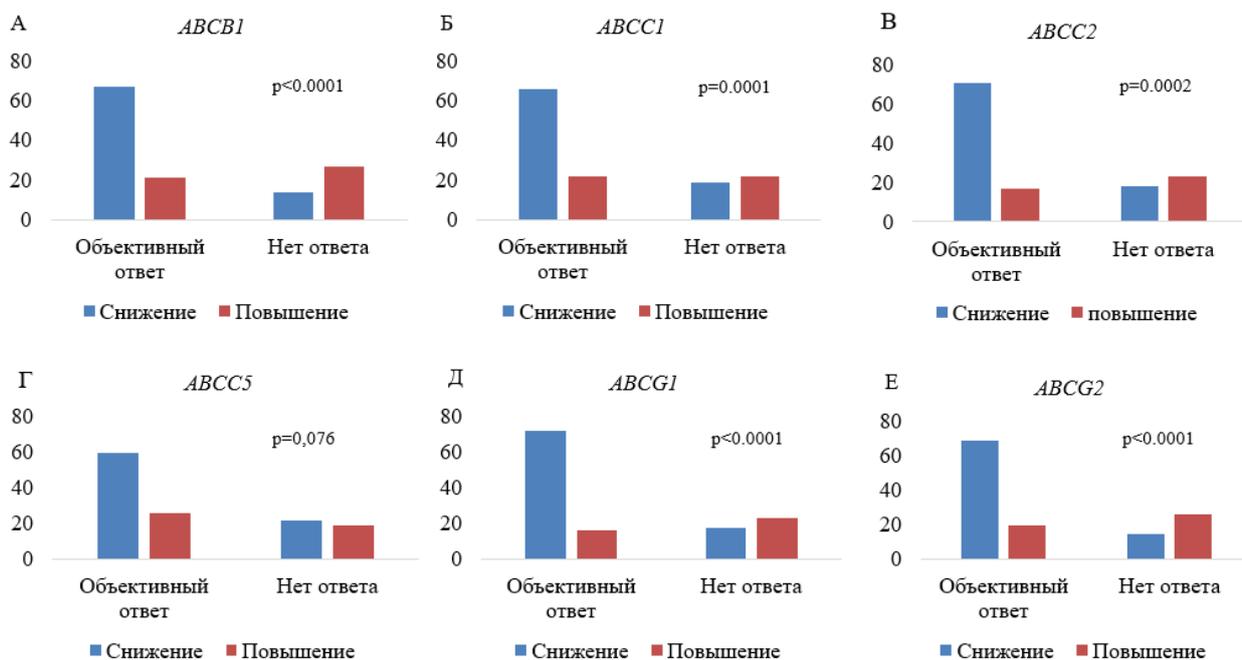


Рис. 1 Изменение экспрессии генов ABC – транспортеров у больных раком молочной железы до и после проведения неoadъювантной химиотерапии в зависимости от эффекта неoadъювантной химиотерапии. Примечание: объективный ответ на НХТ – полная и частичная регрессия; нет ответа – стабилизация и прогрессирование опухоли; снижение: уровень экспрессии до лечения выше; повышение: уровень экспрессии до лечения ниже, чем после химиотерапии;

ОБСУЖДЕНИЕ

Основным механизмом, участвующим в формировании множественной лекарственной устойчивости, является повышенная экспрессия ABC транспортеров, что согласуется с литературными данными. Работа генов ABC транспортеров в опухолях влияет на эффективность действия цитотоксических соединений, что приводит к неэффективности химиотерапии, и это напрямую связано с худшими показателями выживаемости пациентов. В настоящее время установлено, что при РМЖ опухолевые клетки формируют химиорезистентность за счет гиперэкспрессии генов ABC – транспортеров. В частности, установлено, что гены *ABCA1*, *ABCA2*, *ABCA3*, *ABCB1*, *ABCB4*, *ABCB5*, *ABCB11*, *ABCC1*, *ABCC2*, *ABCC3*, *ABCC4*, *ABCC5*, *ABCC6*, *ABCC10*, *ABCC11* и *ABCG2* напрямую связаны с химиорезистентностью опухолей [1]. В недавнем исследовании на клеточных линиях рака молочной железы (MCF – 7 и MDA – MB – 231) было показано, что увеличение числа копий генов *ABCB1*, *ABCB4* (на модели MCF – 7) и *ABCA9* (на модели MDA – MB – 231) связано с формированием в опухолевых клетках резистентности к доцетакселу [2]. Предыдущие исследования этих же авторов подтвердили, что активация мРНК *ABCB1* является основным механизмом резистентности опухоли молочной железы к доцетакселу в моделях *in vitro* [3]. Интересно, что если связь экспрессии генов *ABCB1*, *ABCC1*, *ABCC2*, *ABCG1*, *ABCG2* и некоторых других с эффектом НХТ показана во многих исследованиях [4], то для генов подсемейства *ABCA* связь весьма неочевидна. Тем не менее было показано, что высокая экспрессия *ABCA2* и *ABCA3* коррелирует с плохим химиотерапевтическим ответом [5]. Зная работу генов лекарственной устойчивости, можно увеличить шансы успешной химиотерапии, воздействуя на них различными способами. Так, к примеру, сообщалось, что экспрессия *ABCC3* может быть подавлена сигнальным путем Wnt в клеточных линиях рака толстой кишки во время канцерогенеза и что последующее усиление экспрессии *ABCC3* во время медикаментозного лечения может лекарственной устойчивости [6]. способствовать приобретенной. Как нам известно, белки опосредуют выведение противоопухолевых препаратов. Можно предположить, что ингибирование активности таких транспортеров в раковых клетках увеличит внутриклеточную концентрацию этих препаратов и, таким образом, повысит их эффективность [7]. Однако в клинических испытаниях таким ингибиторам не

удалось преодолеть устойчивость к противоопухолевым препаратам. Одной из причин этого сбоя является то, что транспортеры экспрессируются не только в раковых клетках, но и в нормальных клетках, в которых они играют важную физиологическую роль, в результате чего ингибирование активности транспортера может быть связано с высокой частотой побочных эффектов.

ВЫВОДЫ

Таким образом, показано, что изменение экспрессии генов ABC – транспортеров связано с эффективностью химиотерапии. Выявленные гены могут являться потенциальными маркерами с большим предиктивным и прогностическим значением.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Wind, N.S. Multidrug resistance in breast cancer: from in vitro models to clinical studies / N.S. Wind, I. Holen // International journal of breast cancer. – 2011. – Vol. 2011, № 1. – P. 967419.
2. The stepwise evolution of the exome during acquisition of docetaxel resistance in breast cancer cells / S.N. Hansen, N.S. Ehlers, S. Zhu [et al.] // BMC Genomics. – 2016. – Vol. 17. – P. 1 – 15.
3. Acquisition of docetaxel resistance in breast cancer cells reveals upregulation of ABCB1 expression as a key mediator of resistance accompanied by discrete upregulation of other specific genes and pathways / S.N. Hansen, D. Westergaard, M.B.H. Thomsen [et al.] // Tumor Biology. – 2015. – Vol.36. – P. 4327 – 4338.
4. NFκBp65 transcription factor modulates resistance to doxorubicin through ABC transporters in breast cancer / K. Velaei, N. Samad i, S. Soltani [et al.] // Breast Cancer. – 2017. – Vol.24, № 4. – P. 552 – 561.
5. ABCA3 as a possible cause of drug resistance in childhood acute myeloid leukemia / D. Steinbach, J. – P. Gillet, A. Sauerbrey [et al.] // Clinical Cancer Research. – 2006. – Vol.12, № 14. – P. 4357 – 4363
6. Cheng, Y.D. Molecularly targeted drugs for metastatic colorectal cancer / Y.D. Cheng, H. Yang, G.Q. Chen // Drug design, development and therapy. – 2013. – № 1. – P. 1315 – 1322.
7. The role of ABC transporters in progression and clinical outcome of colorectal cancer / I. Hlavata, B. Mohelnikova – Duchonova, R. Vaclavikova [et al.] // Mutagenesis. – 2012. – Vol. 27, № 2. – P. 187 – 196.

Сведения об авторах

Д. Булатова* – ординатор

М.К. Ибрагимова – кандидат биологических наук., старший научный сотрудник

М.М. Цыганов – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник

Information about the authors

D. Bulatova* – Postgraduate student

M.K. Ibragimova – Candidate of Sciences (Biology). Senior Researcher

M.M. Tsyganov – Candidate of Sciences (Biology). Senior Researcher

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

danna.bulatova@bk.ru

УДК: 572.524.3

ВЛИЯНИЕ УСЛУГ НОГТЕВОГО СЕРВИСА НА ПАТОГЕНЕЗ РАЗВИТИЯ ОНИХОДИСТРОФИИ

Важенина Полина Владимировна, Катырева Юлия Евгеньевна, Десятова Мария Анатольевна

Кафедра биологии и биотехнологий

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. В современном обществе широко распространены услуги мастеров маникюра, использование гель – лака и процедур, связанных с нанесением его на ногтевую пластину. Ониходистрофия представляет собой общее понятие, охватывающее ряд заболеваний ногтей, возникающее вследствие инфекционного или неинфекционного фактора, проявляющееся в изменении цвета, толщины или формы. Изучение ониходистрофии и ее механизмов актуально для создания эффективных стратегий профилактики, диагностики и лечения, для улучшения качества жизни людей. **Цель исследования** – изучить этиологию и патогенез развития ониходистрофии и влияние услуг ногтевого сервиса на состояние ногтевых пластин. **Материал и методы.** Проведено обзорно – аналитическое исследование научных статей и публикаций, посвященных теме ониходистрофии. **Результаты.** Заболевания ногтевой пластины имеют схожий патогенез и связан с нарушением образования и созревания новых клеток в матриксе ногтя. При изучении научных статей, опубликованных за последние 5 лет, не найдена информация, исходя из которой можно с точностью говорить о пагубном влиянии маникюра и косметического акрилового лака на ногтевую пластинку. Было выяснено, что заболевания ногтевой пластинки, такие как аллергический контактный дерматит или раздражающий контактный дерматит встречаются намного меньше, чем другие заболевания ногтей. Можно сделать вывод, что вероятность возникновения аллергии или контактного дерматита при использовании косметического очень маленькая. **Выводы.** Патогенез у большинства заболеваний связан с