

# РОЛЬ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ПРОГНОЗУВАННІ ТОКСИЧНОСТІ ХІМІОТЕРАПІЇ У ХВОРИХ ЗІ ЗЛОЯКІСНИМИ ПУХЛИНАМИ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ



126

Л.А. Сивак, С.А. Лялькін,  
Н.М. Свєргун, Г.О. Губарева,  
М.Ю. Кліманов, А.В. Аскольський,  
Н.В. Касап

Адреса:

Лялькін Сергій Анатолійович  
03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43  
Національний інститут раку  
E-mail: slyalkin@yahoo.com

**Ключові слова:** рак грудної залози, поліхіміотерапія, поліморфізм генів.

Індивідуальні відмінності у ферментативній активності *GSTP1* та *MTHFR*, опосередковані поліморфізмом гена, можуть бути асоційовані з ризиком виникнення онкологічних захворювань, тяжкістю їх перебігу, формуванням резистентності до хіміотерапії та розвитком токсичності хіміопрепаратів. Проведено аналіз генотипу генів *GSTP1* та *MTHFR* 130 хворих зі злоякісними пухлинами грудної залози. Встановлено, що токсичність хіміотерапії в пацієнтів зі злоякісними пухлинами грудної залози є генетично зумовленою: наявність мутантних алелів генів *GSTP1* та *MTHFR* є фактором ризику розвитку гастроінтестинальної та серцево-судинної токсичності.

Частота побічних ефектів, викликаних хіміотерапією (ХТ) у хворих зі злоякісними пухлинами, іноді такими, які загрожують життю пацієнта, залишається досить високою. Індивідуалізований підхід до вибору хіміопрепарату (ХП) та його дози, спрямований на підвищення ефективності лікування та зниження токсичності дії цитостатиків, набуває все більшої актуальності. Фактори, що впливають на токсичність ХТ, досі до кінця не вивчено. Дані літератури свідчать про те, що індивідуальні відмінності в ефективності та токсичній дії ХП на організм можуть бути генетично зумовленими [4–6]. Останнім часом усе більше досліджень спрямовано на вивчення спадкового індивідуального потенціалу організму метаболізувати токсичні речовини та їх похідні.

У всьому світі інтенсивно досліджують потенційну роль генетичного поліморфізму генів *GSTs*, які каталізують реакцію глутатіону з різноманітними аліфатичними, ароматичними, епоксидними та гетероциклічними радикалами екзогенних шкідливих речовин. Підродина  $\pi$ -*GSTs* включає один фермент — глутатіон-S-трансферазу P1 (*GSTP1*), який бере участь у процесах детоксикації широкого спектра електрофільних сполук, включаючи мутагени та канцерогени оточуючого середовища, а також задіяний у регулюванні клітинної проліферації та апоптозу. Деякі цитостатики, такі як антрацикліни, препарати платини, алкілюючі агенти, стероїдні гормони, також є субстратами *GSTP1*. Ген, що кодує *GSTP1*, — поліморфний.

Поліморфізм гена *GSTP1* за одним нуклеотидом у 105-му кодоні (5-й екзон) є результатом заміщення нуклеотиду аденіну (А) гуаніном (G), що призводить до заміни амінокислоти ізолейцину валіном (Ile→Val).

Відомо, що різним генотипам властива поліморфна активність [5]. За даними різних авторів, індивідуальні відмінності в ферментативній активності *GSTP1*, опосередковані поліморфізмом гена, можуть бути асоційовані з ризиком виникнення онкологічних захворювань, тяжкістю їх перебігу, формуванням резистентності до ХТ та розвитком токсичності ХП [5–7].

Метилентетрагідрофолатредуктаза (*MTHFR*) є ключовим ферментом у метаболізмі фолату й метіоніну та важливим фактором метилювання і синтезу дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК). Фермент також задіяний у метаболізмі антинеопластичних препаратів (метотрексат, флуороурацил). Зниження активності ферменту призводить до підвищення рівня гомоцистеїну в крові (гіпергомоцистеїнемія), активації онкогенів і чутливості до факторів, здатних пошкоджувати ДНК (як наслідок нестачі метіоніну). На сьогодні відомо близько 2 десятків мутацій цього гена, які порушують функцію ферменту. Найбільш вивченою є мутація, при якій нуклеотид цитозин (С) у позиції 677 замінюється тимідином (Т), що призводить до заміщення амінокислотного залишку аланіну залишком валіну (позиція 223) у сайті зв'язування фолату. У осіб з наявністю мутації відзначають термолабільність ферменту

MTHFR та зниження його активності приблизно до 35% від середнього значення при генотипі С/Т та на 70% — при генотипі Т/Т. Деякі дослідники вважають, що, можливо, генотипування за поліморфізмом MTHFR C677T дозволить виділити різні за фармакогенетичними ефектами ХТ генотипи у різних пацієнтів, що в майбутньому дозволить персоналізувати фармакотерапію [3, 7].

Тому метою нашої роботи було вивчення молекулярно-генетичних факторів прогнозу токсичності ХТ для покращення результатів лікування хворих на рак грудної залози.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідження включено 130 пацієнтів зі злоякісними пухлинами грудної залози (ЗПГЗ) віком від 27 до 75 (середній вік — 49,8±9,8 року). До початку лікування використовували клініко-лабораторні, інструментальні та молекулярно-генетичні методи дослідження.

Для дослідження генотипу генів *GSTP1* та *MTHFR* геному ДНК з периферичної крові виділяли методом адсорбції нуклеїнових кислот на silica-мембрані за допомогою колонок «QIAamp DNA Blood Mini Kit» («QIAGEN», США), згідно з рекомендаціями фірми-виробника. Ампліфікацію поліморфних регіонів генів *GSTP1* та *MTHFR* проводили методом альельспецифічної полімеразної ланцюгової реакції з детекцією результатів у режимі реального часу на приладі 7300/7500 Real-Time PCR Systems («Applied Biosystems», США). Перед проведенням реакції ампліфікації концентрацію отриманої ДНК доводили до 2–8 нг/мкл. Вимірювання концентрації ДНК проводили методом спектрофотометрії на спектрофотометрі «NanoDrop1000» («Thermo Scientific», США). Для дослідження однонуклеотидного поліморфізму генів нами використано TaqMan-зонди MGB-типу. Послідовності праймерів та TaqMan-зондів підібрано з використанням програми Primer Express® Software v.3.0 («Applied Biosystems», США) та синтезовано фірмою «Applied Biosystems» (США).

Кожна хвора зі ЗПГЗ у плані комплексного лікування отримала від 4 до 6 курсів поліхіміотерапії (ПХТ) за схемою FAC (циклофосфамід — 500 мг/м<sup>2</sup> внутрішньовенно в 1-й день, доксорубіцин — 50 мг/м<sup>2</sup> внутрішньовенно в 1-й день, флуороурацил — 500 мг/м<sup>2</sup> внутрішньовенно в 1-й та 7-й дні циклу). Усього проведено 732 курси ПХТ за схемою FAC.

Дослідження проявів токсичності проводили перед ХТ, на 7-й та 14-й дні після кожного курсу. Враховували суб'єктивні та об'єктивні прояви хіміотерапевтичної токсичності: клінічні — скарги та фізикальні дані; лабораторні — дослідження гемограми

з визначенням лейкоцитарної формули та швидкості осідання еритроцитів, біохімічні показники периферичної крові та аналіз сечі; інструментальні — електрокардіографію, ехокардіографію серця, рентгенографію органів грудної порожнини, ультразвукове дослідження органів черевної порожнини або комп'ютерну томографію органів грудної та черевної порожнини, малого таза з контрастним підсиленням.

Усі отримані побічні ефекти ХТ оцінено за шкалою токсичності СТС (Common Toxicity Criteria) Національного інституту раку США.

Статистичну обробку отриманих даних проводили з використанням пакета прикладної статистичної програми «Statistica v. 6». Розподіл поліморфних варіантів гена перевіряли на відповідність закону Харді — Вайнберга за допомогою точного тесту Фішера. Достовірність відмінностей у частоті виявлення досліджуваних ознак між групами, що аналізуються, оцінювали за критерієм  $\chi^2$ . Для визначення комплексу найбільш значущих клініко-лабораторних факторів прогнозу розвитку токсичності ХТ за схемою FAC у хворих зі ЗПГЗ проведено аналіз отриманих даних із застосуванням методу варіаційної статистики з використанням критерію Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз розподілу пацієнток за стадією (TNM) захворювання показав, що більшість із них (97) мали II стадію процесу (IIa (T2N0M0) — 42 жінки, IIb (T2N1M0) — 55 хворих), IIIa (T3N1M0, T3N2M0, T4N1M0) — 19, IIIb (T4N1Mx) — 8, IV — 6 хворих).

Віддалені метастази зареєстровано у 6 хворих, серед яких у 2 пацієнток мало місце ураження кісток з кістковим мозком, у інших 2 були уражені легені та лімфатичні вузли середостіння та ще у 2 — печінка, кістки та легені.

За морфологічною будовою пухлини у 65 хворих діагностували аденокарциному, у 36 пацієнток вона була інфільтруючою. Інфільтруючий часточково-протоковий рак виявляли у 23 хворих, солідну карциному — у 36 (у половини — інфільтруючу); інфільтруючий низькокодиференційований рак — у 8, набряково-інфільтруючий — у 4, змішаний аденоскіррозний — у 3 та поодинокі клітини канцеру — у 1 пацієнтки.

Імуногістохімічне дослідження та визначення ступеня диференціювання пухлини проведено у 117 хворих, серед яких у 39 пацієнток діагностовано III ступінь диференціювання (G3), а у більшості (78 хворих) — II ступінь (G2). При вивченні рецепторного статусу пухлини виявлено, що рецептори естрогенів (ER) та прогестерону (PR) були в 97 випадках («+» — у 85, «++» та «+++» — у 12 па-

цієнтів відповідно). Відсутність на пухлинних клітинах ER та PR визначено у 33 пацієнток. Виявлено рецептори HER-2/neu у 68 хворих («+» — у 52, «++» — у 9 та «+++» — у 7 випадках), що свідчило про несприятливий перебіг захворювання. Відсутність рецепторів HER-2/neu на пухлинних клітинах визначено у 62 пацієнток.

В усіх 130 хворих відзначали по декілька факторів несприятливого перебігу пухлинного процесу, тобто такі пацієнтки належали до групи високого ризику. Розподіл зареєстрованих факторів високого ризику несприятливого прогнозу перебігу захворювання представлено в табл. 1.

Таблиця 1. Несприятливі фактори прогнозу у хворих зі ЗПГЗ (n=130)

Фактори прогнозу	Кількість випадків, n (%)
Негативні ER та PR	33 (25,4)
Наявність уражених лімфовузлів	87 (66,9)
Розмір первинної пухлини $\geq 2$ см	130 (100)
Ступінь диференціювання пухлини G2–3	117 (90)
Вік хворих до 35 років	16 (12,3)
Гіперекспресія HER-2/neu	68 (52,3)

19 хворих мали супутню патологію шлунково-кишкового тракту (хронічний холецистит, гастрит та панкреатит).

У 130 пацієнток проаналізовано поліморфізм генів *GSTP1* та *MTHFR*. Додатково вивчено розподіл частот поліморфних варіантів гена *GSTP1* у групі практично здорових людей (89 осіб). За результатами дослідження виявлено: гомозиготний генотип *GSTP1* за диким типом алеля — Pe/Pe — у 5 хворих із ЗПГЗ (17,86%) та у 42 осіб контрольної групи (47,19%); гомозиготний генотип *GSTP1* за мутантним типом алеля — Val/Val — у 5 пацієнток (17,86%) та у 10 осіб контрольної групи (11,24%); гетерозиготний генотип *GSTP1* — Pe/Val — у 18 хворих (64,28%) та у 37 осіб із контрольної групи (41,57%).

У групі практично здорових людей частота мутантного типу алеля (Val) становила 0,32 та була зіставною з описаною раніше частотою в інших представників європеїдної раси (0,28–0,36) і нижчою, ніж у вихідців з Північної Америки негроїдної раси (0,42–0,45), але вищою, ніж у представників негроїдної раси африканської популяції, а також вихідців з Азії (0,14–0,27).

Водночас у групі хворих зі ЗПГЗ частота мутантного типу алеля становила 0,50, що значно перевищувало відповідний показник у групі практично здорових людей. Варто зазначити, що частота Val-алеля гена *GSTP1* у групі пацієнток із ЗПГЗ молодого віку (<45 років) практично не відрізнялася від показника в контрольній групі й становила 0,35, тоді як у хворих у віці >45 років дорівнювала 0,55. Це може свідчити про наявність зв'язку між успадкуванням алеля мутант-

ного типу (Val) гена *GSTP1* та ризиком виникнення ЗПГЗ у жінок старшого віку.

За результатами дослідження гомозиготний генотип *GSTP1* за диким типом алеля — А/А — виявлено у 63 (46,3%) хворих зі ЗПГЗ та у 42 (47,19%) осіб контрольної групи; гомозиготний генотип *GSTP1* за мутантним типом алеля — G/G — у 19 (14%) хворих та у 10 (11,24%) осіб контрольної групи; гетерозиготний генотип *GSTP1* — А/G — у 54 (39,7%) хворих та у 37 (41,57%) осіб контрольної групи.

Розподіл генотипів гена *GSTP1* в контрольній групі практично здорових людей статистично не відрізнявся від розрахованого розподілу за законом Харді — Вайнберга ( $\chi^2=0,12$ ;  $p=0,73$ ). У групі практично здорових людей частота мутантного типу алеля G становила 0,32 і була зіставною з описаною раніше частотою у інших представників європейської раси (0,28–0,36) та нижчою за таку у вихідців з Північної Америки негроїдної раси (0,42–0,45), але вищою, ніж у представників негроїдної раси африканської популяції та вихідців з Азії (0,14–0,27).

Розподіл генотипів гена *GSTP1* у групі хворих зі ЗПГЗ також відповідав закону генетичної рівноваги Харді — Вайнберга ( $\chi^2=0,75$ ;  $p=0,39$ ). Частота мутантного типу алеля G гена практично не відрізнялася від показника в групі практично здорових людей і становила 0,338.

Мультиплікаційна та загальна моделі успадкування гена *GSTP1* представлені в табл. 2, 3.

Аналіз розподілу частот поліморфних варіантів гена *GSTP1* показав відсутність статистично значущих відмінностей між групою хворих зі ЗПГЗ та групою практично здорових людей. Одержані результати свідчать про відсутність кореляції між поліморфізмом гена *GSTP1* і ризиком виникнення ЗПГЗ.

У групі хворих зі ЗПГЗ також не виявлено асоціацій поліморфних варіантів гена *GSTP1* з демографічними та клінічними характеристиками пацієнтів (вік, стадія захворювання, ER-, PR- та HER-2-статус).

Водночас розподіл поліморфних варіантів гена *MTHFR* у хворих зі ЗПГЗ істотно відрізнявся від розподілу в групі практично здорових людей. Так, у останніх отримано такий розподіл генотипів гена *MTHFR*: С/С — 61,5% (24 особи), С/Т — 28,2% (11 осіб), Т/Т — 10,3% (4 особи), який статистично не відрізнявся від розрахованого розподілу за законом Харді — Вайнберга ( $\chi^2=1,1$ ;  $p=0,29$ ). У групі практично здорових людей частота мутантного типу алеля Т становила 0,244 і була зіставною з описаними раніше частотами для інших представників європейської раси.

У групі хворих зі ЗПГЗ генотип С/С виявлено у 56 (41,2%) хворих, генотип С/Т — у 60 (44,1%), генотип Т/Т — у 20 (14,7%) пацієнтів. Розподіл геноти-

пів гена *MTHFR* у групі хворих зі ЗПГЗ також відповідав закону генетичної рівноваги Харді — Вайнберга ( $\chi^2=0,21$ ;  $p=0,65$ ). Частота мутантного типу алеля гена Т становила 0,368, що значно перевищувало відповідний показник у групі практично здорових людей.

Мультиплікаційну та домінуючу моделі успадкування гена *MTHFR* представлено в табл. 4, 5.

Як видно з даних табл. 3 та 4, ризик виникнення ЗПГЗ є вдвічі вищим у жінок з генотипом С/Т чи Т/Т, ніж з С/С. Відповідно, ризик розвитку ЗПГЗ в осіб — носіїв лише диких алелів гена (генотип С/С) на 56% нижчий, ніж у гомо- і гетерозиготних носіїв мутантного типу алеля гена.

Варто відзначити, що ризик виникнення ЗПГЗ був значно вищим у жінок старшого віку та в період постменопаузи. Так, ризик ЗПГЗ в осіб у віці понад 50 років був у 3 рази вищим при генотипі С/Т чи Т/Т (ВШ=2,95; 95% ДІ=1,32–6,59;  $\chi^2=7,22$ ;  $p=0,007$ ), ніж у таких при генотипі С/С, та у жінок в період постменопаузи — майже в 3,5 рази при генотипі С/Т чи Т/Т (ВШ=3,43; 95% ДІ=1,39–8,47;  $p=0,007$ ), ніж при генотипі С/С.

З метою порівняння отриманих цитогенетичних даних з клініко-лабораторними токсичними проявами ХТ нами проаналізовано результати лікування

39 хворих зі ЗПГЗ, які отримали 4–6 курсів ПХТ за схемою FАС. Для визначення індивідуальної (генетично зумовленої, вродженої) чутливості пацієнтів до ХП ми дослідили поліморфізм генів *GSTP1* та *MTHFR* у пацієнок зі ЗПГЗ в якості потенційних індивідуальних генетичних факторів ризику розвитку токсичності ХТ. Зіставлення генетичних даних з параметрами токсичності ХТ дозволило виявити асоціацію поліморфізму генів *GSTP1* А313G та *MTHFR* С677Т з токсичністю ПХТ за схемою FАС у пацієнтів зі ЗПГЗ.

Так, хворі зі ЗПГЗ — носії мутантного типу алеля гена *GSTP1* (алель G) мали значно вищий ризик розвитку ускладнень ХТ з боку шлунково-кишкового тракту (ВШ=3,13; 95% ДІ=1,22–7,99;  $p=0,02$ ) порівняно з пацієнтками зі ЗПГЗ — носіями тільки диких типів алеля гена (алель А). Серед пацієнтів з генотипом G/G 75% осіб мали гастроінтестинальні ускладнення ХТ, тоді як серед хворих з генотипом А/G — 50%, з генотипом А/А — тільки 26,7%. Ризик розвитку гастроінтестинальної токсичності був значно вищим при гомозиготному успадкуванні мутантного типу алеля гена *GSTP1* (генотип G/G). Так, у гомозиготних хворих зі ЗПГЗ — носіїв алеля G гена *GSTP1* ризик розвитку гастроінтестинальної токсичності майже в 5 разів вищий (ВШ=4,75; 95% ДІ=0,82–27,5;

**Таблиця 2.** Мультиплікаційна модель успадкування 1 гена *GSTP1* у хворих зі ЗПГЗ та у практично здорових людей

Алелі гена <i>GSTP1</i>	Хворі зі ЗПГЗ n=136	Практично здорові люди n=98	$\chi^2$	P	ВШ <sup>2</sup>	
					Значення	95% ДІ
Алель А	0,662	0,680	0,16	0,69	0,92	0,62–1,38
Алель G	0,338	0,320			1,08	0,73–1,62

Примітка:  $\chi^2$ -тест – кількість ступенів свободи df=1; тут і далі: ВШ – відношення шансів; ДІ – довірчий інтервал.

**Таблиця 3.** Загальна модель успадкування 1 гена *GSTP1* у хворих зі ЗПГЗ та у практично здорових людей

Генотипи гена <i>GSTP1</i>	Хворі зі ЗПГЗ n=136	Практично здорові люди n=98	$\chi^2$	p	ВШ <sup>2</sup>	
					Значення	95% ДІ
Генотип А/А	0,463	0,472	0,37	0,83	0,97	0,57–1,65
Генотип А/G	0,397	0,416			0,93	0,54–1,59
Генотип G/G	0,14	0,112			1,28	0,57–2,90

Примітка:  $\chi^2$ -тест – кількість ступенів свободи df=2.

**Таблиця 4.** Мультиплікаційна модель успадкування 1 гена *MTHFR* у хворих зі ЗПГЗ та у практично здорових людей

Алелі гена <i>MTHFR</i>	Хворі зі ЗПГЗ n=136	Практично здорові люди n=39	$\chi^2$	p	ВШ <sup>2</sup>	
					Значення	95% ДІ
Алель С	0,632	0,756	4,16	0,04	0,55	0,31–0,98
Алель Т	0,368	0,244			1,81	1,02–3,20

Примітка:  $\chi^2$ -тест – кількість ступенів свободи df=1.

**Таблиця 5.** Домінантна модель успадкування 1 гена *MTHFR* у хворих зі ЗПГЗ та у практично здорових людей

Генотипи гена <i>MTHFR</i>	Хворі зі ЗПГЗ n=136	Практично здорові люди n=39	$\chi^2$	p	ВШ <sup>2</sup>	
					Значення	95% ДІ
Генотип С/С	0,412	0,615	5,06	0,02	0,44	0,21–0,91
Генотип С/Т+Т/Т	0,588	0,385			2,29	1,10–4,74

Примітка:  $\chi^2$ -тест – кількість ступенів свободи df=1.

$p=0,02$ ), ніж у осіб з гомозиготним диким генотипом гена *GSTP1* (генотип А/А).

У хворих зі ЗППЗ з гомозиготним мутантним генотипом гена *GSTP1* (генотип G/G) також відзначали підвищену частоту розвитку ускладнень ПХТ за схемою FAC з боку серцево-судинної системи порівняно з гомозиготними носіями дикого типу алеля гена (генотип А/А) і осіб з гетерозиготним генотипом (генотип А/G). Так, серед пацієнтів з генотипом G/G у 50% хворих виявлено серцево-судинні ускладнення ХТ різного ступеня тяжкості, тоді як серед пацієнтів з генотипом А/G чи А/А — тільки у 25%.

Частота розвитку гастроінтестинальної токсичності також була дещо вищою у пацієнтів — носіїв мутантного типу алеля гена *MTHFR* (алель Т). Так, у 83,3% хворих зі ЗППЗ з генотипом Т/Т спостерігали ускладнення ХТ з боку шлунково-кишкового тракту різного ступеня тяжкості, тоді як серед пацієнтів з генотипом С/Т — у 68,4% та С/С — у 57,1%.

## ВИСНОВКИ

Встановлено, що ризик виникнення ЗППЗ у 3,5 раза вищий у жінок у період постменопаузи, які є носіями мутантного типу алеля гена, ніж у жінок — носіїв лише дикого типу.

Визначено, що токсичність ХТ у хворих зі ЗППЗ є генетично зумовленою (наявність мутантних алелів генів *GSTP1* та *MTHFR* є факторами ризику розвитку гастроінтестинальної та серцево-судинної токсичності).

Виявлено, що у хворих зі ЗППЗ — носіїв хоча б одного мутантного типу алеля G гена *GSTP1* ризик розвитку гастроінтестинальної токсичності ПХТ за схемою FAC в 3 рази вищий, ніж у осіб з гомозиготним диким генотипом гена *GSTP1* (генотип А/А).

Для гомозиготних носіїв алеля T гена *MTHFR* (генотип Т/Т) ризик розвитку гастроінтестинальної токсичності ХТ майже в 5 разів вищий, ніж у осіб з гомозиготним диким генотипом гена *GSTP1* (генотип А/А).

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Shapiro C.L., Recht A. (2001) Побочные эффекты адьювантной терапии рака молочной железы. N. Engl. J. Med., 334: 1997–2008.
2. Казюлин А.Н., Козлов С.В., Королева И.А., Кучерявый Ю.А. (2007) Частота поражения желудочно-кишечного тракта при проведении противоопухолевой химиотерапии рака молочной железы. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 5: 173–176.
3. Herrstedt J., Roila F. et al. (2010) Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. Ann. Oncol., 21(5): 232–243.
4. Hayes J.D., Flanagan J.U., Jowsey I.R. (2005) Glutathione transferases. Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 45: 51–88.
5. McIlwain C.C., Townsend D.M., Tew K.D. (2006) Glutathione S-transferase polymorphisms: cancer incidence and therapy. Oncogene, 25: 1639–48.
6. Fernandez-Peralta A.M., Daimiel L., Nejda N. et al. (2010) Association of polymorphisms MTHFR C677T and A1298C with risk of colorectal cancer, genetic and epigenetic characteristic of tumors, and response to chemotherapy. Int. J. Colorectal Dis., 25(2): 141–51.
7. Toffoli G., Russo A., Innocenti F. et al. (2003) Effect of methylenetetrahydrofolate reductase 677C>T polymorphism on toxicity and homocysteine plasma level after chronic methotrexate treatment of ovarian cancer patients. Int. J. Cancer, 103(3): 294–299.

### Роль молекулярно-генетических показателей в прогнозировании токсичности химиотерапии у больных со злокачественными опухолями грудной железы

Л.А. Сивак, С.А. Лялькин, Н.М. Свергун, Г.О. Губарева, М.Ю. Климанов, А.В. Аскольский, Н.В. Касап

Национальный институт рака, Киев

**Резюме.** Индивидуальные отличия в ферментативной активности *GSTP1* и *MTHFR*, опосредствованные полиморфизмом генов, могут быть ассоциированы с риском развития онкологических заболеваний, тяжестью их течения, формированием резистентности к химиотерапии и развитием токсичности химиопрепаратов. Проведенный анализ генотипа генов *GSTP1* и *MTHFR* 130 пациенток со злокачественными опухолями грудной железы. Установлено, что токсичность химиотерапии у больных раком грудной железы является генетически обусловленной — наличие мутантных алелей генов *GSTP1* и *MTHFR* является факторами риска развития гастроинтестинальной и сердечно-сосудистой токсичности.

**Ключевые слова:** рак грудной железы, полихимиотерапия, полиморфизм генов.

### Value of molecular-genetic indexes for prognosis of chemotherapy toxicity in patients with breast cancer

L.A. Sivak, S.A. Lyal'kin, N.M. Svergun, G.O. Gubareva, M.Yu. Klimanov, A.V. Askol'skiy, N.V. Kasap

National cancer institute, Kyiv

**Summary.** Individual differences in activity of *GSTP1* and *MTHFR*, mediated by gene polymorphism, may be associated with the risk of development of oncologic diseases, their natural history, chemotherapy resistance and development of toxicity. The analysis of genotype of genes of *GSTP1* and *MTHFR* was performed in 130 patients with breast cancer. It was proved that toxicity of chemotherapy in breast cancer patients is genetically predisposed — a presence of mutant alleles genes of *GSTP1* and *MTHFR* is the risk factor of development of gastrointestinal and cardiac toxicity.

**Key words:** breast cancer, chemotherapy, polymorphism of genes.