

© Коллектив авторов, 2019

УДК 616-006.6:577.21:615-015

**Бурденный А.М.^{1,2}, Лукина С.С.³, Заварыкина Т.М.², Пронина И.В.¹, Бреннер П.К.^{2,4}, Капралова М.А.^{2,4},
Аткарская М.В.², Филиппова Е.А.¹, Иванова Н.А.¹, Круглова М.П.³, Белова М.В.³, Бахрушина Е.О.³,
Брага Э.А.^{1,5}, Логинов В.И.^{1,5}**

Фармакогенетика лекарственных веществ при раке молочной железы и новые возможности улучшения их биодоступности

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»,
125315, г. Москва, Россия, ул. Балтийская, д. 8;

² ФГБУН «Институт биохимической физики имени Н.М. Эмануэля» РАН,
119334, г. Москва, Россия, ул. Косыгина, д. 4;

³ ФGAOУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России,
119991, г. Москва, Россия, ул. Трубецкая, д. 8;

⁴ ФГБОУ ВО «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА имени К.И. Скрябина»,
109472, г. Москва, Россия, ул. Академика Скрябина, д. 23;

⁵ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»,
115522, г. Москва, Россия, ул. Москворечье, д. 1

В работе была проанализирована отечественная и зарубежная литература, в которой рассматривается фармакогенетический подход к лечению рака молочной железы, а также приведены результаты клинических исследований, в которых показана роль молекулярно-генетических маркеров в эффективности терапии рака молочной железы. Известно, что аллельные варианты генов могут иметь различное влияние на эффективность лекарственных веществ. Фармакогенетическое значение имеют любые как наследуемые (герминальные), так и случайные (соматические) изменения в геноме пациенток. Как правило, для оценки эффективности и токсичности лекарственных веществ используются наследуемые генетические варианты, в то же время, случайные мутации, а также другие известные для опухолевого генома изменения используются при выборе схемы лечения и создания задела для увеличения эффективности терапии. Одним из перспективных и стремительно развивающихся направлений современной фармакологии является адресная доставка лекарственных препаратов к опухоли. В обзоре обобщаются новые актуальные разработки в области направленного транспорта лекарственных веществ в опухолевую ткань.

Ключевые слова: рак молочной железы; фармакогенетика; транспорт веществ; лекарственные мишени; персонализированная терапия.

Для цитирования: Бурденный А.М., Лукина С.С., Заварыкина Т.М., Пронина И.В., Бреннер П.К., Капралова М.А., Аткарская М.В., Филиппова Е.А., Иванова Н.А., Круглова М.П., Белова М.В., Бахрушина Е.О., Брага Э.А., Логинов В.И. Фармакогенетика лекарственных веществ при раке молочной железы и новые возможности улучшения их биодоступности. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2019; 63(4): 137-150.

DOI: 10.25557/0031-2991.2019.04.137-150

Для корреспонденции: Бурденный Алексей Михайлович, e-mail: burdenny@gmail.com

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 2019

**Burdennyu A.M.^{1,2}, Lukina S.S.³, Zavarykina T.M.², Pronina I.V.¹, Brenner P.K.^{2,4}, Kapralova M.A.^{2,4}, Atkarskaya M.V.²,
Filippova E.A., Ivanova N.A., Kругlova M.P.³, Belova M.V.³, Bahrushina E.O.³, Braga E.A.^{1,5}, Loginov V.I.^{1,5}**

Pharmacogenetics of drugs in breast cancer and new approaches for improvement of their bioavailability

¹ Institute of General Pathology and Pathophysiology,
Baltiyskaya Str. 8, Moscow 125315, Russia;

² Institute for Biochemical Physics,
Kosygina Str. 4, Moscow 119334, Russia;

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University,
Trubetskaya Str. 8, Moscow 119991, Russia;

⁴ K.I. Skryabin Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology,
Academika Skryabina Str. 23, Moscow 109472, Russia;

⁵ Research Centre for Medical Genetics,
Moskvorechje Str. 1, Moscow 115522, Russia

This review analyzed Russian and international studies focusing on the pharmacogenetic approach to treatment of breast cancer. Also, the authors presented results of clinical studies, which showed the role of molecular genetic markers in the efficacy of breast cancer therapy. Allelic variants of different genes have been shown to exert different influences on drug effects. Both inherited and somatic changes in the patient's genome are pharmacogenetically significant. Inherited genetic variants are generally used for evaluating efficacy and toxicity of drugs while somatic mutations and other known changes in tumor cells are used primarily for selection of treatment and creation of a base for enhancing the effectiveness of therapy. A promising and rapidly developing field of modern pharmacology is targeted delivery of drugs to the tumor. This review summarized state-of-the-art knowledge of new developments in transport of drugs to tumor tissue.

Keywords: breast cancer; pharmacogenetics; efflux transporters; drug targets; personalized therapy.

For citation: Burdenny A.M., Lukina S.S., Zavarykina T.M., Pronina I.V., Brenner P.K., Kapralova M.A., Atkarskaya M.V.², Filippova E.A., Ivanova N.A., Kruglova M.P., Belova M.V., Bahrushina E.O., Braga E.A., Loginov V.I. Pharmacogenetics of drugs in breast cancer and new approaches for improvement of their bioavailability. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya*. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal). 2019; 64(4): 137-150. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2019.04.137-150

For correspondence: *Burdenny Alexey Mikhailovich*, e-mail: burdenny@gmail.com

Information about authors:

Burdenny A.M., <https://orcid.org/0000-0002-9398-8075>

Loginov V.I., <https://orcid.org/0000-0003-2668-8096>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Received

Введение

Рак можно с уверенностью отнести к заболеваниям, имеющим генетическую природу [1]. К генетическим факторам, приводящим к злокачественной трансформации, относят: мутации, в том числе наследуемые (т.н. семейные), однонуклеотидные замены в генах ключевых процессов, например, репарации ДНК, делеции или вставки в ключевых районах, например, промоторных областях, а также другие генетические или эпигенетические изменения, влияющие на регуляцию биологических процессов в клетке. Подобные нарушения могут носить как наследственный, так и спорадический характер. Выявление генетических нарушений, характерных для определенного вида рака — важнейший ключ к персонализации лечения этого заболевания [2]. Не менее важным является знание индивидуальных особенностей организма пациента, влияющих на эффективность лечения и развитие побочных эффектов, что обеспечивает возможность индивидуального подбора лекарственных препаратов и их дозировки для конкретного пациента.

На сегодняшний день известно, что наследуемые варианты генов (герминальные мутации и/или полиморфизмы) являются важными факторами при выборе тактики лечения [3]. Для более точного понимания механизмов, лежащих в основе индивидуального ответа на тот или иной препарат требуются исследования в области фармакогенетики и фармакогеномики для этих лекарственных веществ (ЛВ) [4]. К задачам фармакогенетики следует отнести изучение роли от-

дельных вариантов генов, которые потенциально могут быть вовлечены в ответ опухоли на ЛВ, тогда как задачи фармакогеномики гораздо шире и затрагивают взаимодействия между генами, включая целые генные пути, нарушения в которых могут влиять на эффективность действия ЛВ [3]. Наиболее значимо на фармакокинетику и фармакодинамику ЛВ влияют однонуклеотидные замены, или однонуклеотидные полиморфные маркеры, приводящие к изменению структуры белкового продукта гена и имеющие достаточно высокую частоту встречаемости в популяции. Их влияние выражается в том, что при определенных вариантах гена, введение того или иного препарата может не давать требуемого эффекта или быть малоэффективным. Это может быть связано с нарушением транспорта и метаболизма ЛВ, изменением структуры мишени конкретного препарата [3]. Результаты исследований в области фармакогенетики и фармакогеномики важны для прогноза эффективности лечения, рецидива опухоли и выживаемости пациентов [5].

Кроме индивидуальных различий в чувствительности опухоли к ЛВ, важным фактором, влияющим на результат лечения и возникновение побочных эффектов, является биодоступность используемых препаратов. ЛВ, применяемые в составе химиотерапии, часто обладают низкой растворимостью и малой биодоступностью при внутривенном введении. Это может приводить как к передозировке, так и недостаточной эффективности и избыточному расходованию ЛВ. Все это

делает актуальным поиск и разработку систем таргетной доставки ЛВ. Целью создания таких систем является адресная доставка препарата к опухоли-мишени, улучшение фармакокинетических и фармакодинамических свойств уже существующих лекарств, направленное на максимальное снижение их токсичности, и следовательно, к повышению переносимости пациентами и усилению терапевтической эффективности.

Цель обзора – обобщение результатов и успехов фармакогенетики, а также оценка роли генетических факторов при использовании ряда ЛВ для лечения рака молочной железы. Предпринята попытка кратко осветить основные группы соединений, разрабатываемых для таргетной доставки ЛВ непосредственно к опухоли.

Молекулярный патогенез рака молочной железы. Рак представляет собой многофакторное заболевание, характеризующееся нестабильностью генома, недостаточностью репарации ДНК, неконтролируемым клеточным делением, инвазией, образованием метастазов, нарушениями в работе механизмов апоптоза и стимуляцией процессов ангиогенеза [6]. Наиболее вероятной причиной нарушения регуляции этих процессов являются различные молекулярно-генетические

изменения, в частности, мутации и однонуклеотидные замены в функционально важных генах [7]. Кроме того, для опухолевой клетки характерна нестабильность генома, опосредованная инактивацией систем репарации ДНК и нарушениями в молекулярном контроле клеточного цикла.

Ключевым моментом в индукции канцерогенеза является накопление мутаций в онкогенах и генах-супрессорах опухоли. Генетические повреждения в онкогенах могут возникать вследствие случайного мутационного процесса, однако вероятность мутаций существенно повышается при канцерогенной нагрузке. Каскад, запущенный измененными онкогенами (активированными) и генами-супрессорами опухоли (ингибированными), приводит к изменению свойств клетки (рис. 1), что в дальнейшем приводит к клеточной инвазии и трансформации клеточного окружения, и, как следствие, к прогрессии опухоли.

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенным злокачественным новообразованием среди женщин; от РМЖ ежегодно в мире страдают более 2 млн женщин, а смертность составляет около 600 000 человек в [9]. В 2017 г. в России выявлено более 70 500 новых случаев этого заболевания [10].

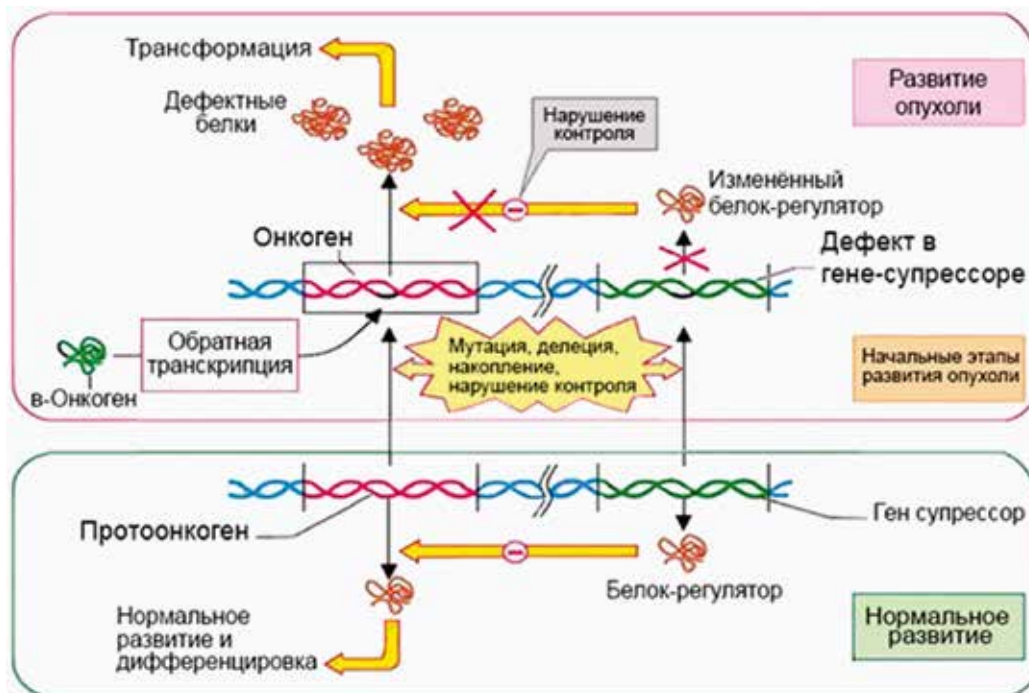


Рис. 1. Основные этапы канцерогенеза. На рисунке схематично отображены основные этапы канцерогенеза в сравнении с нормально развивающейся клеткой. Основным механизмом развития опухоли связан с нарушением структуры генов (верхний рисунок). Показано, как нарушения структуры онкогенов и/или супрессоров, вызванные различными причинами, могут привести к необратимому каскаду процессов, приводящему в итоге к развитию опухоли (Взято из свободных источников с изменениями, сделанными авторами обзора [8]).

Существует много факторов повышенного риска развития РМЖ. Среди них факторы внешней среды (экологическая ситуация, стрессовое воздействие, употребление алкоголя и др.) и молекулярно-генетические факторы, которые всё чаще называют детерминирующими [11]. Для развития РМЖ характерен определенный спектр молекулярно-генетических нарушений, наиболее значимыми в нем являются мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2*. По данным различных исследований, при носительстве мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* вероятность развития РМЖ составляет 40–87% для носителей мутации в гене *BRCA1* и 18–88% для носителей мутации в гене *BRCA2* [12].

Мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* характерны для наследственного РМЖ. Тем не менее, объяснить развитие наследственного РМЖ только мутациями этих генов можно лишь в 25% случаев, а спорадического – в 5% случаев [11]. Кроме генов *BRCA1* и *BRCA2* развитие наследственного РМЖ связано с герминальными мутациями в других генах супрессорах опухоли, большинство из которых принимает участие в поддержании стабильности генома клетки. К ним относятся ассоциированные с наследственными синдромами гены *TP53*, *PTEN*, *ATM* и *BLM*, а также гены средней и низкой пенетрантности, такие как *CHEK2*, *BRIP1*, *PALB2*, *NBS1*, *RAD50* и гены репарации ошибочно спаренных нуклеотидов (mismatch-репарации) *MSH2* и *MLN*. Эти гены участвуют в регуляции клеточного цикла, работе внутриклеточных сигнальных путей и метаболизме стероидных гормонов. [13]. Большинство белковых продуктов этих генов взаимодействуют с белком *BRCA1*, который, в комплексе с ними, влияет на различные внутриклеточные процессы, такие как репарация двунитевых разрывов ДНК, контроль клеточного цикла, дупликация центросом и инактивация X-хромосомы. Ген *BRCA2* участвует в процессах рекомбинации ДНК, гомологичной репарации, транскрипции, ремоделировании хроматина, дупликации хромосом и цитокинеза. В клинической диагностике анализ мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* рекомендован в случае отягощенного семейного анамнеза, у пациенток молодого возраста и при тройном негативном фенотипе РМЖ у пациенток моложе 50 лет [14]. Выявление мутаций на ранних стадиях ведет к изменению тактики лечения, что может пролонгировать время жизни пациента [15].

Определение молекулярно-генетических маркеров при РМЖ является не только важным прогностическим фактором развития рака, но также может изменить подход к лекарственной терапии (химиотерапии, гормонотерапии, таргетной терапии) опухолей определенных молекулярно-биологических подтипов.

Фармакогенетика РМЖ. РМЖ представляет собой онкологическое заболевание, имеющее несколько молекулярных подтипов, сильно различающихся между собой по клиническим характеристикам и используемым схемам лечения [14]. Разные ответы на одинаковые схемы у пациентов с РМЖ, имеющих сходные клинические характеристики, связаны с индивидуальными особенностями как опухоли, так и организма пациента. В задачу настоящего обзора не входит подробное описание имеющихся клинических рекомендаций для лечения РМЖ, поэтому мы будем рассматривать фармакогенетические особенности групп препаратов и отдельных ЛВ, применяемых в схемах терапии РМЖ (табл. 1).

1. Тамоксифен. Уже свыше 35 лет тамоксифен является «золотым стандартом» эндокринной терапии РМЖ и относится к группе антиэстрогенов – синтетических веществ различного химического строения, механизм действия которых связан с влиянием на рецепторы эстрогенов [16]. Гормонотерапия является ключевым методом лечения люминального РМЖ, отличительной чертой которого является гиперэкспрессия рецепторов эстрогенов (ER+). Тем не менее, опухоль может приобретать устойчивость к терапии данного типа. Для преодоления этой проблемы и для разработки новой эффективной стратегии лечения необходимо понимание механизмов, способствующих подобной устойчивости. Большое число исследований по изучению генетических аспектов РМЖ выявило важную роль генов, вовлеченных в *PI3K/Akt/mTOR* путь. Следует отметить, что ключевые гены этого пути – *PIK3CA*, имеющий частые мутации в 30% случаев прогрессирующего ER+/HER2– РМЖ, а также *AKT1*, мутация которого (E17K) была обнаружена у 1,4–8% пациентов с РМЖ. Изменения в генной структуре обозначенных генов, а также других, вовлеченных в единый путь, приводят к развитию РМЖ. Таким образом, используемые при лечении препараты направлены, главным образом, на подавление экспрессии *PIK3CA* (тамоксифен), а также *AKT1* путей (паклитаксел из группы таксанов) [17].

Тамоксифен метаболизируется в печени с помощью ферментов семейства цитохрома р450 с образованием продуктов, оказывающих защитное действие на рецептор эстрогена. Терапевтический эффект лечения РМЖ при этом связан с 4-гидрокситамоксифеном и эндоксифеном [18] (рис. 2). Эти метаболиты проявляют значительно большее сродство к рецептору эстрогена и большую эффективность в подавлении пролиферации клеток по сравнению с тамоксифеном.

Ген *CYP2D6* кодирует фермент, катализирующий превращение тамоксифена в его активные метаболиты.

ты и, тем самым, регулируя скорость этой реакции [18]. Ген *CYP2D6* является высоко полиморфным, в настоящее время для него известно 63 различных аллеля, многие из которых связаны с повышенной, пониженной или полностью заблокированной активностью белкового продукта гена. Активность *CYP2D6*, ассоциированная с этими аллелями, может быть слабой, промежуточной, экстенсивной и гиперэкстенсивной [18]. Таким образом, генетическая изменчивость гена *CYP2D6* стала важным фактором, влияющим на индивидуальный ответ при лечении тамоксифеном. Влияние генетических вариантов генов *CYP2D6*, *CYP2C19*, *CYP2B6*, *CYP2C9* и *CYP3A5* на результаты лечения тамоксифеном было оценено в работе Schroth W и др. По

результатам этого исследования было показано, что у пациентов, получавших тамоксифен, и имеющих аллели *4, *5, *10, *41 гена *CYP2D6*, безрецидивный период был более коротким и показатели выживаемости намного хуже, чем при других аллельных вариантах ((*hazard ratio [HR]* = 2.24; *CI*_{95%} = 1.16–4.33; *p*=0.02) и (*HR*=1.89; *CI*_{95%}=1.10–3.25; *p*=0.02). Пациенты с аллелем *17 гена *CYP2C19* имели более высокий индекс ферментативной активности и более благоприятный прогноз (*HR*=0.45; *CI*_{95%}=0.21–0.92; *p*=0.03), чем носители аллелей *1, *2 и *3 [19]. Дальнейшие исследования показали, что риск рецидива был выше у тех пациентов, которые имели генотипы гена *CYP2D6*, связанные со слабой или промежуточной активностью

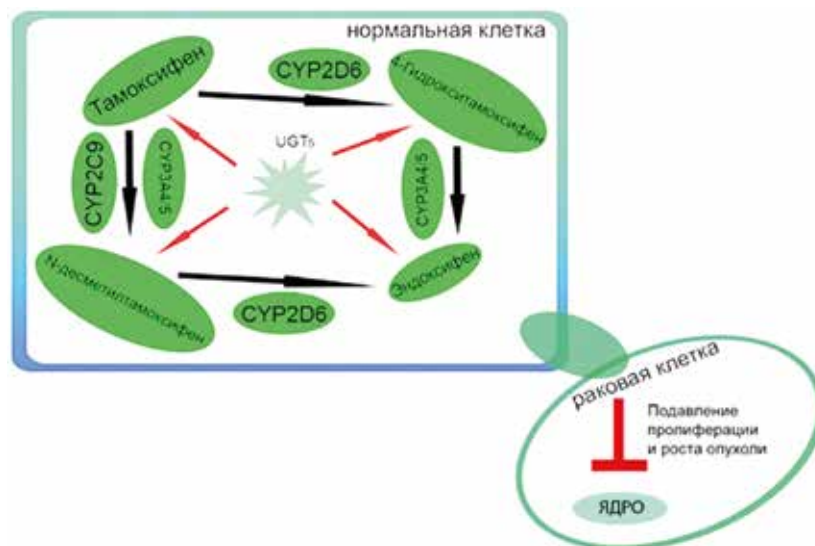


Рис. 2. Основные пути метаболизма тамоксифена.

Таблица 1

Лекарственные вещества и гены, влияющие на их эффективность при раке молочной железы

Лекарственный препарат	Гены, ассоциированные с препаратом
Тамоксифен	<i>CYP2D6, CYP2C19, CYP2B6, CYP2C9, CYP3A5, ABCB1, ABCC1, ABCC2, ABCG2, CYP1B1, SLC01B3, SLC22A7, UGT2B7, UGT1A10, UGT1A8, ESR1, ESR2</i>
Паклитаксел	<i>CYP3A4, CYP2C8, ABCB1, TUBD1, TUBB3, TUBB6, ENCCT3, NEK2, PFDN2, PTP4A3, SDCCAG8, TBCE,</i>
Производные платины	<i>BRCA1/2, TP53</i>
Антрациклины	<i>BRCA1/2, GSTP1, GSTM1, GSTT1, CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2D6, CYP2C9, SLC2A16, CYP2B6, CYP2C, CYP3A5, CYP2C19, MDM2, CYP3A4*1B, ALDH1A1, CYP2A6, CYP2C8, ABCC3, ABCC4, ABCC5, ABCG2, SLC22A7, SLC29A1, DPYD, DPYS</i>
Циклофосфамид	<i>CYP2B6*6, CYP2B6, CYP3A4, CYP3A5, GSTM1, GSTP1, GSTT1</i>
Антиметаболиты (антагонисты пириимидина)	<i>MTHFR, TS</i>
Таргетные препараты	<i>ERBB2, BRCA1/2</i>

белкового продукта [18]. В другом исследовании, на пациентах с инвазивным гормон-положительным РМЖ, было показано влияние аллельных вариантов генов *CYP2D6*, *ABCB1*, *ABCC2* и *ABCG2* на выживаемость без прогрессирования в ответ на монотерапию тамоксифеном [20].

Тамоксифен и его активные метаболиты (4-гидрокситамоксифен и эндоксифен) ингибируют пролиферацию и рост клеток рака молочной железы.

Инактивация тамоксифена и его метаболитов в основном обеспечивается ферментами уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазы, кодируемыми генами *UGT2B7*, *UGT1A10* и *UGT1A8*. Было показано, что аллель 268Tуг гена *UGT2B7* и аллель 277Tуг гена *UGT1A8* обладают самой высокой активностью *in vitro* в отношении метаболитов тамоксифена (транс-4-гидрокситамоксифена и транс-эндоксифена) [21].

В двух крупных международных исследованиях было показано, что существует связь между эффективностью тамоксифена и полиморфными маркерами гена, кодирующего рецептор эстрогена [22, 23]. Рецептор эстрогена существует в двух формах ($ER\alpha$ и $ER\beta$) и кодируется независимо двумя разными генами: *ESR1*, расположенном на хромосоме 6 и *ESR2*, расположенном на хромосоме 14 [24]. В генах *ESR1* и *ESR2* было выявлено 17 и 8 функциональных полиморфных маркеров, соответственно, а также показано, что 3 наиболее частых гаплотипа (H4, H6, и H13) гена *ESR1* статистически значимо связаны с пониженным риском развития РМЖ ($p < 0.01$). Кроме того, выявлена ассоциация двух часто встречающихся полиморфных маркеров, находящихся в 3'нетранслируемой области гена *ESR2* (rs4986938 и rs928554), с подавлением экспрессии $ER\beta$ у пациенток с РМЖ [25]. Также, показана ассоциация полиморфного маркера rs1801132 гена *ESR1* с сокращением периода без прогрессирования у пациенток, получавших гормонотерапию [22]. Таким образом, молекулярно-генетические маркеры ряда генов оказывают значимое влияние на метаболизм тамоксифена.

2. Паклитаксел. Другим препаратом, воздействующим на гены PI3K/Akt/mTOR пути, является паклитаксел – химиотерапевтическое средство из группы таксанов, ингибирующее деполимеризацию тубулиновых микротрубочек и останавливающее клеточный цикл в метафазе [26]. Широкое применение плохо растворимого паклитаксела в онкологии ограничивается его высокой токсичностью.

Биотрансформация паклитаксела происходит главным образом в печени, где под воздействием ферментов, кодируемых генами *CYP3A4* и *CYP2C8*, ЛВ окисляется с образованием неактивных метаболитов. Белок

Р-гликопротеин, кодируемый геном *ABCB1*, с другой стороны, увеличивает клиренс ЛВ, уравновешивая реабсорбцию из гепатоцеллюлярной системы и кишечную экскрецию [27]. Таким образом, полиморфные варианты генов *CYP3A4*, *CYP2C8* и *ABCB1* могут быть использованы как биомаркеры токсичности и ответа на паклитаксел. В частности, в исследовании у пациентов с раком яичников, получавших паклитаксел, носители аллелей 3435T и/или 1236T гена *ABCB1* развивались более тяжелой нейтропенией, чем у носителей аллеля С ($p = 0.03$ и $p = 0.06$, соответственно) [28]. Таким образом, наличие вариантных аллелей гена *ABCB1* всегда связано с значительным повышением эффективности воздействия паклитаксела и может быть использовано для оптимизации его дозировки [29]. В другом исследовании, проведенном на 261 пациентке с раком яичников, получавших паклитаксел и производные платины в качестве химиотерапии первой линии, было показано, что носители аллеля G полиморфного маркера A392G гена *CYP3A4* имеют более низкую выживаемость по сравнению с носителями генотипа AA, вероятно, в результате более высокой активности фермента [30].

Опухоли РМЖ могут проявлять устойчивость к таксанам вследствие изменений в генах белка тубулина. В исследованиях на различных клеточных линиях показано, что мутации в генах α - и β -тубулина связаны с устойчивостью к таксанам [31]. Показано, что наиболее часто происходит амплификация генов *TUBD1* и *TUBB3*, при этом точечные мутации в генах семейства тубулинов различаются у чувствительных и устойчивых к таксанам линий РМЖ. Были проанализированы нарушения в генах и изменение профиля экспрессии 27 белков семейства тубулина в образцах более 4000 случаев РМЖ [32]. Показано, что экспрессия генов *TUBB3* и *TUBB6* была значительно снижена в устойчивых к таксанам опухолях.

3. Производные платины. Механизмом действия препаратов платины (цисплатин и карбоплатин) является образование плохо репарируемых и длительно существующих внутри- и межнитевых сшивок. Этот эффект может рассматриваться как основание для отнесения комплексных соединений платины к классу алкилирующих противоопухолевых препаратов. В результате их действия нарушается репликация и транскрипция, что ведет к остановке клеточного цикла и апоптозу [16]. Гены *BRCA1* и *BRCA2* играют ключевую роль в системе репарации ДНК, отвечая за гомологичную рекомбинацию ДНК, при их инактивации опухолевые клетки становятся более чувствительными к производным платины.

Одна из первых клинических работ по изучению эффективности платиносодержащей химиотерапии

(ХТ) при РМЖ [33] была проведена на 28 больных с тройным негативным РМЖ. Две пациентки были носителями наследственной мутации гена *BRCA1* и получали неoadьювантную ХТ цисплатином (75 мг/м²). В результате у обеих носительниц мутации гена *BRCA1* была зарегистрирована полная патоморфологическая регрессия опухоли (ПР). В целом у 6 из 28 пациентов, включая и обеих носительниц мутации гена *BRCA*, была достигнута полная регрессия опухоли. Выявлено несколько факторов, связанных с более выраженным ответом на терапию цисплатином, среди них снижение экспрессии гена *BRCA1* ($p=0.03$), метилирование промотора гена *BRCA1* ($p=0.04$) и мутации (нонсенс-мутации или сдвиг рамки считывания) в гене TP53 ($p=0.03$) [33].

Примерно в то же время у пациенток с наследственными мутациями гена *BRCA1 5382insC*, *C61G* и/или *4153delA* было выявлено, что монотерапия цисплатином более эффективна, чем использование других схем лечения [34]. Исследование было проведено на 102 больных с BRCA-ассоциированным РМЖ, получавших несколько схем ХТ. У пациенток, получавших лечение доксорубицином и доцетакселом, полная регрессия была достигнута в 8% случаев (2/25), тогда как при лечении по схемам на основе доксорубицина – в 22% случаев (11/51). При использовании монотерапии цисплатином (4 цикла, 75 мг/м²) полная регрессия была достигнута у 10 женщин из 12 (83%). Схожие результаты ответа на монотерапию цисплатином наблюдались у 20 носительниц мутации гена *BRCA1* при метастазировании РМЖ [34, 35].

Однако результаты последовавших за ними работ не были так однозначны. В крупном исследовании, проведенном в Китае, с участием больных тройным негативным РМЖ, было показано, что у носительниц наследственной мутации гена *BRCA1* не наблюдалось значимых различий в частоте полной ПР при сравнении с больными без мутаций в этом гене. Кроме того, в отличие от предыдущих работ, авторы обнаружили меньшую частоту полной ПР при платиносодержащей ХТ по сравнению со схемами на основе антрациклинов (40% и 57%, соответственно) [36]. Также в рандомизированном исследовании эффективности препаратов платины при тройном негативном РМЖ у носителей наследственных мутаций генов *BRCA1/2* был выявлен более выраженный ответ опухоли на ХТ карбоплатином по сравнению с доцетакселом (68% и 33%, соответственно, $p=0.03$). Медиана времени без прогрессирования при лечении карбоплатином была больше у носителей мутаций в генах *BRCA1/2* по сравнению с больными без мутаций (6.8 и 4.4 мес, соответственно) [37].

4. Антрациклины. Антрациклины (например, доксорубин) имеют комплексный механизм действия, который включает интеркаляцию ДНК, генерацию свободных радикалов и нарушение репарации ДНК [16]. Доксорубин метаболизируется в печени ферментами I фазы биотрансформации ксенобиотиков альдокеторедуктазой и карбонилредуктазой (*Carbonyl reductase [NADPH] 1 и 3; CBR1 и CBR3*) в активный метаболит, доксорубинол, который затем детоксифицируется ферментами II фазы семейства глутатион-трансфераз (GST). Показано, что предрасполагающие генотипы генов *GSTP1*, *GSTM1* и *GSTT1* в сочетании существенно снижают эффективность доксорубицина (частоту ПР) у пациенток с РМЖ [38]. В работе Gor et al. [39] было изучено влияние изменений в генах *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP2B6*, *CYP2D6*, *CYP2C9*, *GSTP1*, *GSTM1* и *GSTT1*. Авторы обнаружили, что пациентки, у которых был выявлен по крайней мере один аллель *G* полиморфного маркера rs2740574 гена *CYP3A4*, имели более низкую безрецидивную выживаемость, чем женщины, у которых выявлен AA генотип. Другое исследование показало, что предрасполагающие аллели полиморфных маркеров rs192709 и rs3211371 гена *CYP2B6* были ассоциированы со снижением эффективности действия антрациклинов (доксорубин, циклофосфамид), тогда как ряд однонуклеотидных полиморфных маркеров в этом же гене (rs8192709, rs3745274, rs2279343) был связан с неблагоприятным прогнозом РМЖ [40]. Следует сказать, что доксорубин также является субстратом для продуктов генов *ABCB1* и *SLC2A16*. Результаты исследования показали, что носители минорных генотипов полиморфных маркеров *A146G*, *T312C* и *T755C* в гене *SLC2A16* имели более низкую скорость выведения лекарственного вещества, что приводило к более медленному нарастанию токсичности для организма пациента [40]. Важным аспектом является связь доксорубицина с нарушениями в генах системы репарации ДНК, а именно в генах *BRCA1/2*. В исследовании, посвященном влиянию мутаций в генах *BRCA1* на эффективность доксорубицина при тройном негативном подтипе РМЖ, было выявлено снижение эффективности препарата у пациенток с мутацией этого гена [41].

Ещё одним важным аспектом следует считать влияние доксорубицина на функционирование системы апоптоза. В одном из исследований показано, что препарат существенно изменял экспрессию различных сплайс-форм гена *MDM2* до и после введения в клетки [42]. Ген *MDM2*, из семейства убиквитин лигаз, является важным фактором развития опухоли, и вовлечен в регуляцию экспрессии белка p53 на уровне контроля активности самого белка и регуляции работы

одноименного гена. В норме ген *MDM2* активируется при повышении уровня белка p53, способствуя его дальнейшему разрушению в протеосомах [43]. В свою очередь, ген *TP53* представляет собой один из наиболее изученных транскрипционных факторов, белковый продукт которого осуществляет регуляцию широкого спектра клеточных процессов, выступая своего рода «дирижёром», ведущим постоянный надзор за состоянием генома и устраняющим потенциально опасные в плане злокачественной трансформации клетки [44].

5. Циклофосфамид. Циклофосфамид относится к группе алкилирующих препаратов и является пролекарством, которое в организме пациента подвергается активации ферментами семейства цитохромов I фазы биотрансформации ксенобиотиков (кодируются генами *CYP2B6*, *CYP3A4* и *CYP3A5*) и инактивируется, главным образом, через конъюгацию его с тиолом или сульфатом посредством ферментов семейства глутатион-S-трансфераз (кодируются генами *GSTM1*, *GSTP1*, *GSTT1*) [38, 39]. Активный метаболит 4-гидроксициклофосфамид диффундирует в раковые клетки и отвечает за алкилирующую способность циклофосфамида. Показано, что частота тяжелой формы нейтропении при лечении циклофосфамидом была ниже у пациентов носителей аллеля *CYP2B6*6*, чем у пациентов, не имеющих данного аллеля *CYP2B6*6* [45]. Поскольку аллель *CYP2B6*6* связан с пониженной экспрессией и уменьшением образования белкового продукта этого гена, [46] уменьшение дозы циклофосфамида может привести к снижению частоты тяжелой нейтропении (4 степени) у пациентов с аллелем *CYP2B6*6*. В другой работе, выполненной на 405 пациентах с ранним РМЖ, было показано, что *AA* генотип (*rs1695*) гена *GSTP1* связан с более высоким риском тяжелой нейтропении 3/4 степени, чем генотипы *AG* и *GG* [47]. В то же время, в некоторых работах не обнаружено влияние данного полиморфного маркера на токсичность химиотерапии, но отмечена ее высокая эффективность: пациенты с минорным аллелем *G* маркера *rs1695* гена *GSTP1* имели более выраженный ответ на ХТ по частоте достижения ПР [48].

6. Антиметаболиты (антагонисты пиримидина). Антиметаболиты структурно сходны с природными нуклеотидами. Механизм действия антиметаболитов основывается или на включении их в ДНК или РНК вместо нативных нуклеотидов, или на ингибировании белков, участвующих в метаболизме нуклеотидов. Все антагонисты пиримидина являются пролекарствами и внутриклеточно превращаются в цитотоксичные метаболиты. Наиболее часто используемыми антагонистами пиримидина являются 5-фторурацил (5-ФУ),

гемцитабин, цитарабин, капецитабин и тегафур [49]. Полиморфные изменения ферментов метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*) и дигидропиримидиндегидрогеназы (*DPD*) могут влиять на фармакодинамику фторпиримидинов. В ряде исследований, была оценена эффективность лечения и уровень токсичности 5-ФУ, в зависимости от полиморфных вариантов этих генов. Так, по результатам исследований было отмечено, что мутация *IVS14+1G>A* в гене *DPD* является наиболее распространенной функциональной мутацией и приводит к пропуску всего экзона 14 (165 п.н.), что в конечном итоге приводило к полной потере активности фермента рDPD. Кроме того, наличие у пациентки других полиморфных вариантов гена *DPD* (с.1850C>T и с.257C>T, также было связано с тяжелыми побочными эффектами препарата [50]. Пациенты с генотипом *CT* и *TT* гена *MTHFR* (*rs1801133*) имели более высокую вероятность развития тяжелой нейтропении, чем пациенты с генотипом *CC* ($p = 0.043$) [51]. Таким образом, полиморфные маркеры генов *DPD* и *MTHFR* играют потенциальную роль в идентификации пациенток с повышенным риском развития токсических побочных эффектов и могут быть важными маркерами в прогнозировании клинического исхода у пациенток с РМЖ.

7. Таргетные препараты. Таргетные препараты представляют собой ЛВ, созданные для направленного взаимодействия с заранее установленными и охарактеризованными молекулами, имеющими ключевое значение для протекания на молекулярном уровне процессов, определяющих возникновение и развитие злокачественной опухоли [16]. На сегодняшний день к таргетным препаратам можно отнести две основные группы веществ: анти-HER2-препараты и PARP-ингибиторы.

Трастузумаб является первым моноклональным антителом к рецептору HER2. На HER2-позитивные опухоли приходится 20–25% всех случаев РМЖ, поэтому использование трастузумаба для подавления активности рецептора HER2 открыло новую эру в терапии данного варианта РМЖ. Ген *ERBB2*, кодирующий рецептор HER2 является членом семейства рецепторов эпидермального фактора роста (EGF) и большинство HER2-позитивных опухолей связаны с амплификацией гена *ERBB2*. Терапевтический эффект анти-HER2-препаратов связан с их способностью подавлять передачу сигналов HER2 рецептора с помощью ряда механизмов, включая подавление двух путей: Ras/Raf/MAPK, который регулирует пролиферацию клеток и PI3K/AKT, который, в свою очередь, контролирует выживаемость клеток. Этот вид терапии позволяет значительно улучшить выживаемость без прогрессирования

ния и общую выживаемость пациенток при РМЖ с амплифицированным геном *ERBB2* [52].

Механизм действия *PARP-ингибиторов* основывается на взаимодействии препарата с поли(АДФ-рибоза)-полимеразой — ключевым белком, необходимым для восстановления однонитевых разрывов ДНК с помощью механизма эксцизионной репарации. При этом опухолевые клетки с дефектом гена *BRCA1*, имеют повышенную чувствительность к *PARP-ингибиторам*. При воздействии данных ЛВ на опухолевую клетку с дефектом системы репарации ДНК невосстановленные однонитевые разрывы ДНК становятся двунитевыми, репарация которых не может осуществляться должным образом, что приводит клетку к апоптозу. Препарат талазопариб, прошедший III фазу клинических испытаний показал статистически значимо лучший показатель выживаемости без прогрессирования. При этом медиана времени без прогрессирования составила 8,6 мес. в группе больных, получавших талазопариб, и 5,6 мес. в группе с другой химиотерапией (ОШ=0,542; $p<0,001$), частота объективного ответа опухоли составила 62,6% и 27,2% соответственно (ОШ=5.0; $p<0,001$) [53]. Авторы сделали заключение об эффективности данного ЛВ при распространенном РМЖ с носительством наследственной мутации в генах *BRCA1/2*.

Противоопухолевая терапия сопровождается рядом трудностей, связанных с биодоступностью ЛВ, таких как быстрое расщепление препаратов и их выведение из организма, наличие токсических эффектов, связанных с попаданием в неспецифические отделы организма после биораспределения [54]. Таким образом, одним из перспективных и стремительно развивающихся направлений современной фармакологии является адресная (или таргетная) доставка лекарственных препаратов.

Иммобилизация лекарств на наносителях позволяет повысить их биодоступность, улучшить растворимость и обеспечивая преодоление различных барьеров, например, гематоэнцефалического барьера, снизить влияние на организм в целом, целенаправленно воздействуя на поврежденную область [55]. Немаловажным дополнительным преимуществом является возможность создания препаратов пролонгированного действия. В качестве носителей лекарственных препаратов в настоящее время наиболее активно изучаются липосомы, углеродные нанотрубки, полимеры, дендримеры, фуллерены, магнитные наночастицы, нанодисперсные кремнеземы [55] (рис. 3).

Наночастицы, имеют размер в диапазоне 1–1000 нм, и множество свойств важных для использования в он-

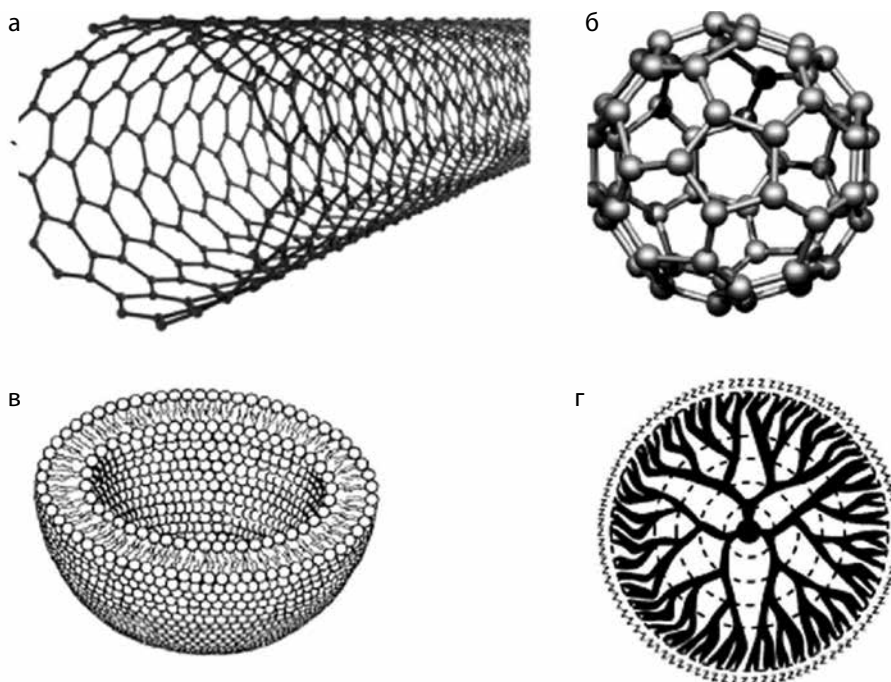


Рис. 3. Перспективные носители лекарственных препаратов: а — нанотрубки; б — фуллерены; в — липосомы; г — дендримеры [56].

кологии. В табл. 2 приведены некоторые наиболее используемые варианты транспортных наночастиц, а также их основные характеристики и недостатки [54].

1. Липосомы. Наиболее изученной и широко используемой системой направленной доставки являются липосомы (малые, большие и многослойные) — это полые частицы, содержимое которых ограничено липидной мембраной. Мембрана липосомы состоит из привычных для организма веществ, следовательно, она, во-первых, нетоксична, во-вторых, может подвергаться биотрансформации после применения, в-третьих, способна сливаться с клеточной мембраной, высвобождая действующее вещество внутрь клетки. Важно, что до этого момента лекарство полностью защищено от ферментов и прочих биологически активных веществ крови [57]. С точки зрения биологической совместимости липосомы идеальны как переносчики ЛВ. Они создаются из нативных липидов и поэтому нетоксичны, не вызывают нежелательных иммунных реакций и биodeградируемы. Однако липосомы недостаточно стабильны в крови и быстро выводятся из кровотока клетками РЭС (ретикуло-эндотелиальной системы). Липосомы чувствительны к физическим и химическим стимулам. Действие препарата можно локализовать в определенной ткани-мишени за счет местного нагревания. Для этой цели применяются термочувствительные липосомы, состоящие из фосфолипидов с температурой фазового перехода выше, чем температура тела [58]. Такие липосомальные формы обладают повышенной проницаемостью при темпера-

туре, близкой к температуре фазового перехода, и в сочетании с локальным нагреванием используются для доставки лекарственных соединений в опухоль.

Для защиты от распознавания РЭС используются полиэтиленгликоль-модифицированные везикулы (ПЭГ), которые, нашли применение при лигандопосредованной направленной доставке препаратов в опухоль [59]. Конъюгация с соответствующим вектором или их фрагментами позволяет модулировать распределение липосом в органах и тканях. Липосомы, к поверхности которых присоединены молекулы или их фрагменты, называются иммунолипосомами. С помощью таких «адресных» липосом можно не только оптимизировать терапевтические свойства лекарственных веществ, но и в ряде случаев корректировать действующую дозу. Так, например, результатом применения противоопухолевого препарата доксорубицина, включенного в пэгилированные липосомы, для лечения больных метастатическим раком молочной железы стало увеличение продолжительности жизни. Несмотря на его терапевтическую активность, препарат имеет существенные недостатки. Ввиду короткого времени циркуляции в плазме в активной форме требуется увеличение терапевтической дозы препарата, что в свою очередь приводит к кардио- и нефротоксичности. Положительные результаты были получены при комбинированной терапии, состоящей из доксила и цисплатина, мицета и паклитаксела или келикса и карбоплатина [59, 60].

Таблица 2

Перспективные носители лекарственных препаратов

Наночастица	Описание	Преимущества	Недостатки
Липосомы	Везикулы с липидной мембраной и жидким центром	Относительно безопасны, пригодность для поверхностной функционализации	Трудности стерилизации, ограниченная загрузка лекарств и низкая стабильность
Фуллерены	Частицы с четкой морфологией в сочетании с хорошей химической и термической стабильностью	Хорошая биосовместимость, большая площадь поверхности, четко определенная морфология	Сложности в увеличении размера
Нанотрубки	Цилиндрические носители, образованные из бензолных колец	Благодаря инфракрасной фотолюминесценции нанотрубки позволяют получать оптические изображения, что обеспечивает лучшее пространственное разрешение и более глубокое изображение тканей	Существуют опасения в отношении токсичности <i>in vivo</i> , биоразлагаемости, биораспределения и элиминации
Дендримеры	Содержат повторяющиеся звенья разветвленных мономеров, выходящих радиально из центрального ядра	Многомерная структура с отличными показателями вместимости, способная к таргетному наведению посредством поверхностной функционализации	Токсичность

При исследовании возможностей терапии при развитии устойчивости носителей мутаций в генах *BRCA1/2* к PARP-ингибиторам было предложено использовать пути регуляции генов PI3K пути. В качестве возможных регуляторов могут быть использованы гены микроРНК. Известна роль микроРНК как регулятора экспрессии многих генов и процессов за счёт специфического комплементарного связывания с определенной последовательностью в 3'-нетранслируемой области. В результате было показано, что miR-451 может использоваться как новый терапевтический агент для подавления пути PI3K/AKT при комбинировании с PARP-ингибиторами для оказания комплексного воздействия на клетки с мутантным геном *BRCA1*. Результаты показали, что, используя один и тот же носитель для доставки ЛВ, можно устранить разницу в транспортировке двух препаратов *in vitro*. Более того, стабильный носитель для доставки лекарств с предсказуемой биодинамикой *in vivo* может гарантировать фиксированное соотношение концентрации лекарственного средства в тканях опухоли [61].

2. Фуллерены. Фуллерены – это шарообразные молекулы с замкнутой поверхностью, являющиеся одной из аллотропных модификаций углерода [62]. К настоящему времени разработаны технологии, позволяющие получать стабильные коллоидные растворы фуллеренов в воде. Водорастворимые производные фуллерена могут эффективно взаимодействовать с ДНК, белками и живыми клетками. Биологическая активность фуллеренов разнообразна, например, противовирусная, антибактериальная, антиоксидантная и прооксидантная, нейропротекторная, цитотоксическая и цитопротективная, активность в клеточных сигнальных путях и противораковая активность [63]. Так в первых исследованиях была показана антипролиферативная активность фуллерена $C_{60}(OH)_{24}$ (фуллеренол) на трех клеточных линиях РМЖ человека, выражавшаяся в слабом ингибировании роста клеток, которая изменялась в зависимости от клеточной линии, времени и концентрации фуллеренола [64]. В более позднем исследовании с применением дополнительных ЛВ: доксорубицина, цисплатина, таксола и тиазофурина, как отдельно, так и в различных схемах, было показано, что одновременное применение фуллеренола и противоопухолевых препаратов приводило к существенному снижению цитотоксичности, противоопухолевых препаратов. Скорость снижения цитотоксичности зависела от концентрации фуллеренола, типа противоопухолевого препарата и клеточной линии [62]. Защитный эффект фуллеренола был более выраженным в отношении доксорубицина, цисплатина и тиазофурина, лекарств, токсичность

которых была основана на образовании активных форм кислорода. Модуляция цитотоксичности, индуцированной таксолом, фуллеренолом может быть опосредована другими механизмами, например, влияние на цитоскелет [62].

3. Нанотрубки. Углеродные нанотрубки представляют собой полые цилиндрические структуры одностенного или многостенного строения, образованные свернутыми гексагональными графеновыми плоскостями. Актуальным вопросом является возможность использования нанотрубок в качестве носителей ЛВ. Существуют 3 способа применения нанотрубок для доставки и высвобождения ЛВ. Первый способ заключается в сорбировании активных молекул препарата на сети нанотрубок или внутри их пучка. Второй способ предполагает химическое присоединение лекарства к функционализированной внешней стенке нанотрубки. Наконец, третий способ требует помещения молекул активного вещества в просвет нанотрубки [65]. На сегодняшний день разработаны однослойные углеродные нанотрубки для адресной доставки в опухоль доксорубицина [66].

4. Дендримеры. Этот класс соединений интересен тем, что при их получении с каждым элементарным актом роста молекулы количество разветвлений увеличивается в геометрической прогрессии. В результате, с увеличением молекулярной массы таких соединений, изменяются форма и жесткость молекул, что, как правило, сопровождается изменением физико-химических свойств дендримеров (вязкость, растворимость, плотность и т. д). Наряду с традиционно используемыми для получения сверхразветвленных полимеров алкилдиаминными и полиэтилендиаминными, такие соединения, как полиамидоамин и аминокислота лизин, также показали себя в качестве удобных мономеров при создании мицелл дендримерной структуры с высокими показателями биологической совместимости. Подобные полимеры позволяют связывать необходимые для введения в биологическую среду препараты путем образования комплекса с поверхностью дендронов или глубокого проникновения между «ветвями» боковых цепей макромолекул, что в сочетании с контролируемыми в процессе синтеза размером и свойствами поверхности полностью оправдывает применение дендримеров в качестве носителей для фармакологии и медицины. К настоящему моменту уже показана эффективность их применения для доставки ряда лекарственных препаратов в экспериментах на животных. Так, проведенные эксперименты показали значительное повышение эффективности действия метотрексата, уменьшение побочного действия и токсичности при дендримерной

транспортировке его в организм. Дальнейшие исследования в этом направлении, по мнению разработчиков, будут способствовать переходу онкозаболеваний в хроническую управляемую форму [67].

Таким образом, использование наночастиц для доставки ЛВ непосредственно к тканям опухоли является актуальным развивающимся направлением в фармакологии, которое может позволить модулировать активность и токсичность применяемых ЛВ.

Заключение

Последние достижения в области геномных исследований продемонстрировали существенную роль генетических факторов в прогнозировании ответа опухоли на терапию. Фармакогенетические исследования могут внести существенный вклад в лечение рака молочной железы. Индивидуализация лечения этого заболевания связано с дальнейшим поиском вероятных молекулярно-генетических маркеров эффективности лекарственных веществ и прогнозирования развития побочных эффектов терапии. Развитие системы наночастиц для адресной доставки лекарственных веществ в ткань опухоли даст возможность снижения побочных эффектов препаратов и повышения их биодоступности.

Участие авторов:

Концепция и дизайн обзора — Бурденный А.М., Логинов В.И., Лукина С.С., Заварыкина Т.М., Пронина И.В.

Написание и редактирование глав:

Бурденный А.М., Логинов В.И., Брага Э.А. Пронина И.В., Филиппова Е.А., Иванова Н.А.

Заварыкина Т.М., Бреннер П.К., Капралова М.А., Аткарская М.В.

Лукина С.С., Круглова М.П., Белова М.В., Бахрушина Е.О.

Литература (п.п. 1-9; 11; 12; 15; 17-43; 45-55; 57-67 см. References)

10. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. *Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность)*. М.; ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России; 2018.
13. Лаптев С. А., Корженевская М. А., Имянитов Е.Н. *Молекулярно-генетический «портрет» рака молочной железы*. Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Т. 2017; 2: 12–22
14. Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А., Пароконная А.А., Семиглазова Т.Ю., Тюляндин С.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2018; 8: 113-44.
16. Корман Д.Б. *Мишени и механизмы действия противоопухолевых препаратов*. М.; Практическая медицина; 2014.

44. Чумаков П.М. Белок p53 и его универсальные функции в многоклеточном организме. *Успехи биологической химии*. 2007; 47: 3-52.
56. Постнов В.Н., Наумышева Е.Б., Королев Д.В., Галагудза М.М. Наноразмерные носители для доставки лекарственных препаратов. *Биотехносфера*. 2013; 6: 16-27.

References

1. Mäbert K., Cojoc M., Peitzsch C., Kurth I., Souchelnytskyi S., Dubrovskaya A. Cancer biomarker discovery: current status and future perspectives. *Int J Radiat Biol*. 2014; 90(8): 659-77.
2. Buonaguro FM, Caposio P, Tornesello ML, De Re V, Franco R. Cancer Diagnostic and Predictive Biomarkers 2018. *Biomed Res Int*. 2019; e3879015.
3. Rodríguez-Vicente A.E., Lumbreras E., Hernández J.M., Martín M., Calles A., Oñín C.L. et al. Pharmacogenetics and pharmacogenomics as tools in cancer therapy. *Drug Metab Pers Ther*. 2016; 31(1): 25-34.
4. Freedman A.N., Sansbury L.B., Figg W.D., Potosky A.L., Weiss Smith S.R., Khoury M.J. et al. Cancer pharmacogenomics and pharmacoepidemiology setting a research agenda to accelerate translation. *J Natl Cancer Inst*. 2010; 102: 1698-705.
5. Kranzler H.R., Smith R.V., Schnoll R., Moustafa A., Greenstreet-Akman E. Precision medicine and pharmacogenetics: what does oncology have that addiction medicine does not. *Addiction*. 2017; 112(12): 2086-94.
6. Somarelli J.A., Ware K.E., Kostadinov R., Robinson J.M., Amri H., Abu-Asab M. et al. PhyloOncology: Understanding cancer through phylogenetic analysis. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2017; 1867(2): 101-8.
7. Maxwell K.N., Nathanson K.L. Common breast cancer risk variants in the post-COGS era: a comprehensive review. *Breast Cancer Res*. 2013; 15(6): 212.
8. <http://mrmarker.ru/p/page.php?id=5040>
9. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018; 68(6): 394-424.
10. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. *Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality)*. [Zlokachestvennyy novooobrazovaniya v Rossii v 2017 godu (zabolevaemostj i smertnostj)]. Moscow; FSBI «Moscow Scientific Research Oncology Institute of P.A. Hertsen» of Ministry of Health and Social Development of Russia; 2018. (in Russian)
11. Ellsworth R.E., Decewicz D.J., Shriver C.D., Ellsworth D.L. Breast cancer in the personal genomics era. *Curr Genomics*. 2010; 11(3):146-61.
12. Engela C., Fischerb C. Breast Cancer Risks and Risk Prediction Models. *Breast Care (Basel)*. 2015; 10(1): 7–12.
13. Laptiev S. A., Korzhenevskaya M. A., Imyanitov E.N. Molecular genetic “portrait” of breast cancer. *Scientific notes SPbGMU them. Acad. I.P. Pavlova T*. 2017; 2: 12–22. (in Russian)
14. Stenina MB, Zhukova L.G., Koroleva I.A., Parokonnaya A.A., Semiglazova T.Yu., Tylyandin S.A. and other. Practical recommendations on the medicinal treatment of invasive breast cancer. *Zlokachestvennyye opukholi: Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO*. 2018; 8: 113-44. (in Russian)
15. Domchek S.M., Greenberg R.A. Breast cancer gene variants: separating the harmful from the harmless. *J Clin Invest*. 2009; 119(10): 2895-7.
16. Korman D. B. *Targets and mechanisms of action of anticancer drugs [Misheni i mekhanizmy deystviya protivopukholevykh preparatov]*. Moscow; Prakticheskaya meditsina; 2014.

17. Araki K., Miyoshi Y. Mechanism of resistance to endocrine therapy in breast cancer: the important role of PI3K/Akt/mTOR in estrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer. *Breast Cancer*. 2018; 25(4): 392-401.
18. Hansten P.D. The Underrated Risks of Tamoxifen Drug Interactions. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2018; 43(5): 495-508.
19. Schroth W., Goetz M.P., Hamann U., Fasching P.A., Schmidt M., Winter S., et al. Association between CYP2D6 polymorphisms and outcomes among women with early stage breast cancer treated with tamoxifen. *JAMA*. 2009; 302(13): 1429-36.
20. Kiyotani K., Mushihiro T., Imamura C.K., Hosono N., Tsunoda T., Kubo M., et al. Significant effect of polymorphisms in CYP2D6 and ABC2 on clinical outcomes of adjuvant tamoxifen therapy for breast cancer patients. *J Clin Oncol*. 2010; 28(8): 1287-93.
21. Lazarus P., Sun D. Potential role of UGT pharmacogenetics in cancer treatment and prevention: focus on tamoxifen and aromatase inhibitors. *Drug Metab Rev*. 2010; 42(1): 182-94.
22. Kuo S.H., Yang S.Y., You S.L., Lien H.C., Lin C.H., Lin P.H. et al. Polymorphisms of ESR1, UGT1A1, HCN1, MAP3K1 and CYP2B6 are associated with the prognosis of hormone receptor-positive early breast cancer. *Oncotarget*. 2017; 8(13): 20925-38.
23. Hertz D.L., Henry N.L., Kidwell K.M., Thomas D., Goddard A., Azzouz F. et al. ESR1 and PGR polymorphisms are associated with estrogen and progesterone receptor expression in breast tumors. *Physiol Genomics*. 2016; 48(9): 688-98.
24. Cox D.G., Bretsky P., Kraft P., Pharoah P., Albanes D., Altshuler D. et al. Haplotypes of the estrogen receptor beta gene and breast cancer risk. *Int J Cancer*. 2008; 122 (2): 387-92.
25. Putnik M., Zhao C., Gustafsson J.A., Dahlman-Wright K. Effects of two common polymorphisms in the 3' untranslated regions of estrogen receptor beta on mRNA stability and translatability. *BMC Genet*. 2009; 10: 23-31.
26. Weger V.A., Beijnen J.H., Schellens J.H. Cellular and clinical pharmacology of the taxanes docetaxel and paclitaxel- a review. *Anticancer Drugs*. 2014; 25(5):488-94.
27. Kapse-Mistry S., Govender T., Srivastava R., Yergeri M. Nanodrug delivery in reversing multidrug resistance in cancer cells. *Front Pharmacol*. 2014; 56: 159.
28. Bergmann T.K., Brasch-Andersen C., Gréen H., Mirza M.R., Skougaard K., Wihl J. et al. Impact of ABCB1 variants on neutrophil depression: a pharmacogenomic study of paclitaxel in 92 women with ovarian cancer. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2012; 110(2): 199-204.
29. Houtsma D., Guchelaar H.J., Gelderblom H. Pharmacogenetics in oncology: a promising field. *Curr Pharm Des*. 2010; 16(2): 155-63.
30. Assis J., Pereira D., Gomes M., Marques D., Marques I., Nogueira A et al. Influence of CYP3A4 genotypes in the outcome of serous ovarian cancer patients treated with first-line chemotherapy: implication of a CYP3A4 activity profile. *Int J Clin Exp Med*. 2013; 6(7): 552-61.
31. Berrieman H.K., Lind M.J., Cawkwell L.. Do β -tubulin mutations have a role in resistance to chemotherapy. *The Lancet*. 2004; 5(3): 158-64.
32. Nami B.I., Wang Z. Genetics and Expression Profile of the Tubulin Gene Superfamily in Breast Cancer Subtypes and Its Relation to Taxane Resistance. *Cancers (Basel)*. 2018; 10(8): 274.
33. Silver D.P., Richardson A.L., Eklund A.C., Wang Z.C., Szallasi Z., Li Q. et al. Efficacy of neoadjuvant Cisplatin in triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010; 28(7): 1145-53.
34. Byrski T., Dent R., Blecharz P., Foszczynska-Kłoda M., Gronwald J., Huzarski T. et al. Results of a phase II open-label, non-randomized trial of cisplatin chemotherapy in patients with BRCA1-positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2012; 14(4): 110.
35. Wang C., Zhang J., Wan, Y., Ouyang T., Li J., Wang T. et al. Prevalence of BRCA1 mutations and responses to neoadjuvant chemotherapy among BRCA1 carriers and non-carriers with triple-negative breast cancer. *Ann. Oncol*. 2015; 26(3): 523-28.
36. Hahnen E., Lederer B., Hauke J., Loibl S., Kröber S., Schneeweiss A. et al. Germline mutation status, pathological complete response, and disease-free survival in Triple-Negative breast Cancer: secondary analysis of the GeparSixto randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2017; 10: 1378-85.
37. Tutt A., Tovey H., Cheang M.C.U., Kernaghan S., Kilburn L., Gazinska P. et al., Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nat. Med*. 2018; 24(5): 628-37.
38. Oliveira A.L., Rodrigues F.F., Santos R.E., Aoki T., Rocha M.N., Longui C.A. et al. GSTT1, GSTM1, and GSTP1 polymorphisms and chemotherapy response in locally advanced breast cancer. *Genet Mol Res*. 2010; 9(2): 1045-53.
39. Gor P., Su H.I., Gray R., Gimotty P., Horn M., Aplenc R. et al. Cyclophosphamide- metabolizing enzyme polymorphisms and survival outcomes after adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: a retrospective cohort study. *Breast Cancer Res*. 2010; 12(3): 26.
40. Bray J., Sludden J., Griffin M.J., Cole M., Verrill M., Jamieson D. et al. Influence of pharmacogenetics on response and toxicity in breast cancer patients treated with doxorubicin and cyclophosphamide. *Br J Cancer*. 2010; 102(6): 1003-9.
41. Paluch-Shimon S., Friedman E., Berger R., Papa M., Dadiani M., Friedman N. et al. Neo-adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel in triple-negative breast cancer among BRCA1 mutation carriers and non-carriers. *Breast Cancer Res Treat*. 2016; 157(1): 157-65.
42. Huun ., Gansmo L.B., Mannsåker B., Iversen G.T., Øvrebo J.I., Lonning P.E. et al. Impact of the MDM2 splice-variants MDM2-A, MDM2-B and MDM2-C on cytotoxic stress response in breast cancer cells. *BMC Cell Biol*. 2017; 18(1): 17.
43. Pellegrino M., Mancini F., Lucà R., Coletti A., Giacchè N., Manni I. et al. Targeting the MDM2/MDM4 interaction interface as a promising approach for p53 reactivation therapy. *Cancer Res*. 2015; 75(21): 4560-72.
44. Chumakov P.M. P53 protein and its universal functions in a multicellular organism. *Uspekhi biologicheskoy khimii*. 2007; 47: 3-52. (in Russian)
45. Tsuji D., Ikeda M., Yamamoto K., Nakamori H., Kim Y.I., Kawasaki Y. et al. Drug-related genetic polymorphisms affecting severe chemotherapy-induced neutropenia in breast cancer patients: A hospital-based observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(44): 515.
46. Hofmann M.H., Bliervernicht J.K., Klein K. Aberrant splicing caused by single nucleotide polymorphism c.516G>T [Q172H], a marker of CYP2B6*6, is responsible for decreased expression and activity of CYP2B6 in liver. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008; 325: 284-92.
47. Yao S., Barlow W.E., Albain K.S., Choi J-Y, Zhao H., Livingston R.B. et al. Gene polymorphisms in cyclophosphamide metabolism pathway, treatment-related toxicity, and disease-free survival in SWOG 8897 clinical trial for breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2010; 16(24): 6169-76.
48. Islam M.S., Islam M.S., Parvin S., Ahmed M.U., Bin Sayeed M.S., Uddin M.M. et al. Effect of GSTP1 and ABC4 gene polymorphisms on response and toxicity of cyclophosphamide-epirubicin-5-fluorouracil-based chemotherapy in Bangladeshi breast cancer patients. *Tumour Biol*. 2015; 36(7): 5451-7.
49. Fridley B.L., Batzler A., Li L., Li F., Matimba A., Jenkins G.D. et al. Gene set analysis of purine and pyrimidine antimetabolites cancer therapies. *Pharmacogenet Genomics*. 2011; 21(11): 701-12.

50. Del Re M., Qua Quarini E., Sottotetti F., Michelucci A., Palumbo R., Simi P. et al. Uncommon dihydropyrimidine dehydrogenase mutations and toxicity by fluoropyrimidines: a lethal case with a new variant. *Pharmacogenomics*. 2016; 17(1): 5-9.
51. Ludovini V., Antognelli C., Rulli A., Foglietta J., Pistola L., Eliana R. et al. Influence of chemotherapeutic drug-related gene polymorphisms on toxicity and survival of early breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *BMC Cancer*. 2017; 17(1): 502.
52. D'Alesio C., Bellese G., Gagliani M.C., Aiello C., Grasselli E., Marcocci G. et al. Cooperative antitumor activities of carnosic acid and Trastuzumab in ERBB2+ breast cancer cells. *J Exp Clin Cancer Res*. 2017; 36(1): 154.
53. Litton J.K., Rugo H.S., Ettl J., Hurvitz S.A., Gonçalves A., Lee K.H. et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*. 2018; 379(8): 753-63.
54. Pawar A., Prabhu P. Nanosoldiers: A promising strategy to combat triple negative breast cancer. *Biomed Pharmacother*. 2019; 110: 319-41.
55. Xin Y., Huang Q., Tang J.Q., Hou X.Y., Zhang P., Zhang L.Z. et al. Nanoscale drug delivery for targeted chemotherapy. *Cancer Lett*. 2016; 379(1): 24-31.
56. Postnov V.N., Naumysheva E.B., Korolev D.V., Galagudza M.M. Nanoscale carriers for drug delivery. *Biotechnosfera*. 2013; 6: 16-27.
57. Li M., Du C., Guo N., Teng Y., Meng X., Sun H. et al. Composition design and medical application of liposomes. *Eur J Med Chem*. 2019; 164: 640-53.
58. Tran T.H., Nguyen H.T., Le N.V., Tran T.T., Lee J.S., Ku S.K. et al. Engineering of multifunctional temperature-sensitive liposomes for synergistic photothermal, photodynamic, and chemotherapeutic effects. *Int J Pharm*. 2017; 528(1-2): 692-704.
59. Bhatt P., Lalani R., Vhora I., Patil S., Amrutiya J., Misra A., Mashru R. Liposomes encapsulating native and cyclodextrin enclosed paclitaxel: Enhanced loading efficiency and its pharmacokinetic evaluation. *Int J Pharm*. 2018; 536(1): 95-107.
60. Salkho N.M., Paul V., Kawak P., Vitor R.F., Martins A.M., Al Sayah M. et al. Ultrasonically controlled estrone-modified liposomes for estrogen-positive breast cancer therapy. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*. 2018; 46(2): 462-72.
61. Zhang H., Yu N., Chen Y., Yan K., Wang X. Cationic liposome codelivering PI3K pathway regulator improves the response of BRCA1-deficient breast cancer cells to PARP1 inhibition. *J Cell Biochem*. 2019; 14: 4469-77.
62. Bogdanovic G., Djordjevic A. Carbon nanomaterials: Biologically active fullerene derivatives. *Srp Arh Celok Lek*. 2016; 144(3-4): 222-31.
63. Johnston H.J., Hutchison G.R., Christensen F.M., Aschberger K., Stone V. The biological mechanisms and physicochemical characteristics responsible for driving fullerene toxicity. *Toxicol Sci*. 2010; 114(2): 162-82.
64. Bogdanović G., Kojić V., Djordjević A., Canadanović-Brunet J., Vojinović-Miloradov M., Baltić V.V. Modulating activity of fullerol C60(OH)22 on doxorubicin-induced cytotoxicity. *Toxicol In Vitro*. 2004; 18(5): 629-37.
65. Foldvari M., Bagonluri M. Carbon nanotubes as functional excipients for nanomedicines: II. Drug delivery and biocompatibility issues. *Nanomedicine*. 2008; 4(3): 183-200.
66. Wang L., Shi J., Jia X. NIR - pH-Responsive drug delivery of functionalized single-walled carbon nanotubes for potential application in cancer chemo-photothermal therapy. *Pharmaceutical Research*. 2013; 30(11): 2757-71.
67. Guo X.L., Kang X.X., Wang Y.Q., Zhang X.J., Li C.J., Liu Y. et al. Co-delivery of cisplatin and doxorubicin by covalently conjugating with polyamidoamine dendrimer for enhanced synergistic cancer therapy. *Acta Biomater*. 2019; 84: 367-77.

Сведения об авторах:

Бурденный А.М., канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. патогеномики и транскриптомики ФГБНУ НИИОПП; ФГБНУ «Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля» РАН;

Лукина С.С., студент ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России;

Заварыкина Т.М., канд. биол. наук, науч. сотр. лаб. химической физики биоаналитических процессов ФГБНУ «Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля» РАН;

Пронина И.В., канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. патогеномики и транскриптомики ФГБНУ НИИОПП;

Бреннер П.К., ст. лаборант лаб. химической физики биоаналитических процессов ФГБНУ «Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля» РАН; ФГБОУ ВО «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА им. К.И. Скрябина»;

Капралова М.А., ст. лаборант лаб. химической физики биоаналитических процессов ФГБНУ «Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля» РАН; ФГБОУ ВО «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА им. К.И. Скрябина»;

Аткарская М.В., науч. сотр. лаб. химической физики биоаналитических процессов ФГБНУ «Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля» РАН;

Филиппова Е.А., мл. науч. сотр. лаб. патогеномики и транскриптомики ФГБНУ НИИОПП;

Иванова Н.А., мл. науч. сотр. лаб. патогеномики и транскриптомики ФГБНУ НИИОПП;

Круглова М.П., ст. преподаватель каф. патологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России;

Белова М.В., доктор биол. наук, проф. каф. фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России;

Бахрушина Е.О., доцент, канд. фарм. наук, доцент каф. фармацевтической технологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России;

Брага Э.А., доктор биол. наук, проф., зав. лаб. патогеномики и транскриптомики ФГБНУ НИИОПП; ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» РАН;

Логинов В.И., канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. патогеномики и транскриптомики ФГБНУ НИИОПП; ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» РАН.