

СВЯЗЬ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ С ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Я.В. Кухарев¹, М.Н. Стахеева¹, А.В. Дорошенко¹, Н.В. Литвяков¹, Н.Н. Бабышкина¹,
Е.М. Слонимская^{1,2}, Н.В. Чердынцева^{1,2}

*ФГБУ «НИИ онкологии СО РАМН», г. Томск¹
Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск²
634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: nvch@oncology.tomsk.ru¹*

Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что иммунная система при воздействии конвенциональной противоопухолевой химиотерапии вовлекается в реализацию противоопухолевого эффекта. В работе проведена оценка взаимосвязи иммунологических параметров с эффективностью неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) у больных раком молочной железы. В исследование включены 269 больных раком молочной железы (РМЖ) T₁₋₄N₀₋₃M₀ стадии и 24 практически здоровые женщины сопоставимого возраста. Проведена оценка субпопуляционного состава мононуклеаров крови, их функциональной активности, маркеров апоптоза, аллельного полиморфизма генов цитокинов в зависимости от наличия или отсутствия клинического ответа на НАХТ. Полная регрессия опухоли была сопряжена с повышением числа цитотоксических CD8⁺-клеток, высокой функциональной активностью лимфоцитов (пролиферация в ответ на митоген, секреция цитокинов TNF α , IL-1 β и IL-10, IFN- γ) и нейтрофилов. Выявлена сопряженность функционально высокоактивных генотипов цитокинов и высокой секреции цитокинов клетками крови с объективным клиническим ответом на химиотерапию. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что объективный клинический ответ на НАХТ связан со структурной и функциональной сохранностью иммунной системы, при этом важное значение имеют конститутивные характеристики организма больного, обуславливающие уровень экспрессии патогенетически значимых цитокинов, играющих ключевую роль в функционировании иммунной системы.

Ключевые слова: рак молочной железы, неoadъювантная химиотерапия, иммунная система, цитокины, генетический полиморфизм.

RELATIONSHIP OF THE IMMUNOLOGICAL PARAMETERS WITH NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY EFFECTIVENESS IN BREAST CANCER PATIENTS

Y.V. Kukharev¹, M.N. Stakheeva¹, A.V. Doroshenko¹, N.V. Litvyakov¹,
N.N. Babyshkina¹, E.M. Slonimskaya^{1,2}, N.V. Cherdyntseva^{1,2}
*Cancer Research Institute Siberian Branch of Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk¹,
Siberian State Medical University, Tomsk²
5, Kooperativny Street, 634050-Tomsk, Russia, e-mail: nvch@oncology.tomsk.ru¹*

Experimental and clinical evidence suggests that the immune system when exposed to conventional cancer chemotherapy is involved in the antitumor effect. A study is conducted to assess the relationship between immunological parameters and effectiveness of neoadjuvant chemotherapy (NAC) in breast cancer (BC) patients. The study included 269 patients with BC (T₁₋₄N₀₋₃M₀) and 24 practically healthy comparable age women. The estimation of the subpopulation composition of blood mononuclear cells, their functional activity, apoptosis markers, allelic polymorphism of cytokine genes, depending on the presence or absence of clinical response to NAC was done. Complete tumor regression was associated with an increase in the number of cytotoxic CD8⁺-cells, high functional activity of lymphocytes (proliferation in response to mitogen, the secretion of cytokines TNF α , IL-1 β and IL-10, IFN- γ) and neutrophils. Close relation of highly functional cytokine genotype and high cytokine secretion in blood cells with an objective clinical response to chemotherapy was revealed. Thus, the findings suggest that an objective clinical response to NAC is associated with structural and functional preservation of the immune system. Constitutive characteristics of the patient's organism, responsible for the level of expression of pathogenetically relevant cytokines that play a key role in the functioning of the immune system are have important meaning.

Key words: breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, immune system, cytokines, gene polymorphism.

Использование неoadьювантной химиотерапии (НАХТ) при комбинированном лечении рака молочной железы (РМЖ), обеспечивает возможность выполнения органосохранных операций, выбрать адекватное лекарственное лечение в адьювантном режиме, а также, в случае полной морфологической регрессии опухоли, улучшить отдаленные результаты лечения [11, 12, 19]. Эффективность химиотерапии в существенной мере определяется свойствами опухоли, а именно наличием соответствующих молекулярных мишеней, уровнем экспрессии генов множественной лекарственной устойчивости, адекватностью функционирования механизмов репарации ДНК и апоптоза [2, 22, 27, 33].

В последние годы активно обсуждается вовлечение иммунологических механизмов в обеспечение эффективности ХТ, получены экспериментальные и клинические подтверждения этого феномена. С одной стороны, известно, что клетки иммунной системы являются важным компонентом опухолевого микроокружения, вносящего значимый вклад не только в формирование и прогрессию злокачественных опухолей, но и в обеспечение резистентности к химиотерапии. С другой стороны, показана возможность изменения функционирования компонентов микроокружения с проопухолевой на противоопухолевую направленность. В качестве факторов, способных индуцировать такие изменения микроокружения, которые приводят к ингибции роста опухоли, рассматриваются химиотерапия, метронормальная терапия, эпигенетическая терапия и ряд других методов [20, 28, 29]. Выявлена высокая значимость изменения экспрессии генов иммунного ответа в опухолевом микроокружении в предсказании эффективности НАХТ, что указывает на участие иммунокомпетентных клеток в реализации противоопухолевого эффекта терапии [15, 16, 28]. Есть сведения, что чувствительность к химиотерапии регулируется макрофагами и лимфоцитами, инфильтрирующими опухоль, при этом уровень CD8⁺ Т-клеток является предсказательным критерием ответа опухоли [14, 29].

Получены убедительные данные о том, что иммунная система при воздействии конвенциональной противоопухолевой химиотерапии активируется посредством повышения иммуногенности опухолевых клеток, за счет появления на их мембранах неопантенов и других сигнальных моле-

кул в результате повреждения ДНК, ингибции иммуносупрессорных механизмов, прямого или опосредованного стимулирующего воздействия на иммунные эффекторы [21, 28, 29, 35]. Индуцированная цитостатиками транзиторная лимфопения, по механизму обратной связи, запускает гомеостатическую пролиферацию иммунокомпетентных клеток с отменой опухоль-индуцированной анергии, связанной в том числе с элиминацией иммуносупрессорных Т регуляторных клеток [23, 32]. При этом достигается повышение эффективности лечения [17, 35].

Поскольку иммунокомпетентные клетки поступают в опухолевое микроокружение из пула циркулирующих клеток крови, их конститутивные особенности (способность к пролиферации и секреции цитокинов, чувствительность к апоптозу), очевидно, влияют на реализацию функциональной активности при взаимодействии с опухолевыми клетками. Наряду с этим важная роль иммунной системы в поддержании гомеостаза в условиях повреждающих воздействий различной природы, в том числе и к химиотерапии, предполагает возможность использования ее параметров в качестве дополнительных критериев предсказания эффективности лекарственного лечения [10].

Все вышесказанное делает перспективным изучение роли иммунной системы в реализации противоопухолевого эффекта химиотерапии и оценки возможности использования иммунологических параметров в качестве дополнительных предсказательных критериев.

Цель исследования – оценить взаимосвязь иммунологических параметров с эффективностью неoadьювантной химиотерапии у больных раком молочной железы.

Материал и методы

Исследование проведено с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности в соответствии с «Основами законодательства РФ об охране здоровья граждан». Получено разрешение локального комитета по биомедицинской этике ФГБУ «НИИ онкологии СО РАМН» и информированное согласие пациенток. В исследование включены 269 больных РМЖ T₁₋₄N₀₋₃M₀ стадии (средний возраст – 49,1 ± 8,5 года) и 24 практически здоровые женщины сопоставимого возраста (группа контроля). Пациентки в неoadьювантном режиме получали 2–4 курса химиотерапии по схемам

CMF (5-фторурацил, метотрексат, циклофосфан); FAC (5-фторурацил, адриамицин; циклофосфан), после НАХТ проводилась операция в объеме радикальной мастэктомии, радикальной резекции или секторальной резекции с аксиллярной лимфаденэктомией, а также по показаниям – адъювантная химиотерапия, лучевая терапия или гормональное лечение. Эффективность НАХТ оценивалась по результатам клинических, инструментальных и морфологических исследований, согласно рекомендациям ВОЗ.

До начала лечения у 131 пациентки оценивались следующие иммунологические параметры: гемограмма; субпопуляционный состав лимфоцитов (иммуноцитохимический метод с использованием моноклональных антител к антигенам CD3, CD4, CD8, CD72, CD25, CD95, HLA-DR («NovoCastr», Великобритания), CD16 («ДАКО», Дания), CD95L («BD Biosciences», США); концентрация сывороточных иммуноглобулинов (Ig) классов А, М, G методом радиальной иммунодиффузии по Манчини; концентрация в сыворотке растворимого Fas-рецептора и Fas-лиганда методом ELISA («Bender MedSystems», Австрия). Спонтанную и стимулированную митогенами (ФГА и ЛПС) пролиферативную активность мононуклеарных клеток периферической крови (МНПК) оценивали по включению радиоактивной метки (³H-тимидин) с последующей регистрацией на сцинтилляционном счётчике («Wallac», Голландия). Рассчитывался индекс стимуляции (ИС) как отношение уровня митогенстимулированной к уровню спонтанной пролиферации клеток. Спонтанную и стимулированную митогенами (ФГА или ЛПС) секрецию интерлейкинов (IL)-1 β , IL-4, фактора некроза опухоли- α (TNF α), интерферона- γ (IFN γ) в культуре МНПК определяли методом ИФА с использованием тест-систем производства ЗАО «Вектор-Бест» (Россия), IL-2 и IL-10 – с использованием тест-систем ООО «Цитокин» (Россия). Функциональную активность нейтрофилов определяли по их способности генерировать активные формы кислорода (АФК) в реакции восстановления нитросинего тетразолия («ДиаМ», Германия) (НСТ-тест) [6]. Оценку апоптоза мононуклеарных клеток периферической крови осуществляли методом суправитального окрашивания с использованием флюоресцентного красителя Hoechst 33342 [34].

Для оценки связи полиморфизма генов цитокинов с эффективностью НАХТ проводили анализ

полиморфных вариантов специфических участков генома с использованием методов полимеразной цепной реакции и анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов, используя специфическую структуру праймеров и соответствующие ферменты рестрикции («СибЭнзим», г. Новосибирск). Выделение геномной ДНК из венозной крови осуществляли стандартным методом фенол-хлороформной экстракции. Продукты рестрикции разделяли с помощью электрофореза в 2 % агарозном геле, содержащем 0,5 мг/мл бромида этидия, и визуализировали в УФ-свете.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью стандартного пакета прикладных программ STATISTICA for Windows 6.0 (StatSoft Inc., США). Для оценки значимости различий средних значений показателей выборок использовался непараметрический критерий Манна–Уитни. При анализе частотных характеристик использовали стандартный критерий χ^2 и Фишера. Для оценки силы ассоциации генотипов с эффективностью НАХТ рассчитывали значение критерия отношения шансов (OR). Обсуждаются результаты с достоверностью различий при $p < 0,05$ и с тенденцией различий при $0,05 < p < 0,1$.

Результаты и обсуждение

Лифмогенная распространенность рассматривается в качестве основного фактора прогноза клинического течения РМЖ [18]. С другой стороны, лимфатические узлы являются основным локусом осуществления иммунного ответа, и их метастатическое поражение, очевидно, может снижать его эффективность. Поэтому вначале мы проанализировали взаимосвязь эффекта НАХТ с этим параметром, отражающим сохранность или нарушение структурной организации регионарных лимфоузлов. У больных без лимфогенных метастазов (N_0) в 60 % случаев регистрировался объективный ответ на НАХТ, тогда как у пациентов с вовлечением лимфоузлов в злокачественный процесс ответ на ХТ отмечен в 39 % ($p = 0,03$). При этом ни у одного больного с высокой степенью поражения N_3 не наблюдалось объективного клинического ответа на НАХТ (табл. 1).

Мы выявили особенности параметров иммунитета у пациентов в зависимости от степени вовлечения лимфоузлов в злокачественный процесс. У больных без регионарных метастазов наблюдалась значимо более высокая спонтанная

секреция TNF-α мононуклеарными клетками крови по сравнению с пациентами, имеющими метастазы в лимфоузлы (рис. 1). Высокая степень метастатического поражения регионарных лимфоузлов (N₂₋₃) сопровождалась увеличением относительного и абсолютного количества циркулирующих NK-клеток и лимфоцитов, несущих на мембранах маркеры активации CD95 и CD25 (рис. 1). Экспрессия указанных маркеров свидетельствует о терминальной функциональной дифференцировке и выходе клеток из пула потенциальных эффекторов в связи с их апоптотической гибелью [1].

Анализируя результаты иммунологического обследования, полученные при делении когорты больных на группы с разной эффективностью НАХТ, мы выявили, что эффективность НАХТ была также связана с характеристиками иммунологических лабораторных параметров, зарегистрированными до лечения. Полная регрессия опухоли была сопряжена со смещением соотношения субпопуляций Т-лимфоцитов (CD4/CD8) в сторону повышения количества цитотоксических CD8+ клеток и высокой концентрацией IgG в сыворотке крови (табл. 2). Функциональная активность нейтрофилов у этих пациентов сохранялась на уровне здоровых лиц. Способность к повышению пролиферативной активности лимфоцитов в ответ на ФГА у больных с полной регрессией опухоли после НАХТ не отличалась от таковой здоровых доноров, тогда как во всех других группах больных она была существенно ниже (табл. 2).

У пациенток с полной регрессией опухоли также зарегистрировано повышение показателя, характеризующего процесс апоптоза (FasL несущие лимфоциты, CD95L+) (табл. 2). Активированные естественные киллеры и Т-лимфоциты экспрессируют FasL, который выступает как эффекторная молекула цитотоксических клеток, а растворимый FasL рассматривается в качестве индуктора апоптоза. Эти изменения указывают

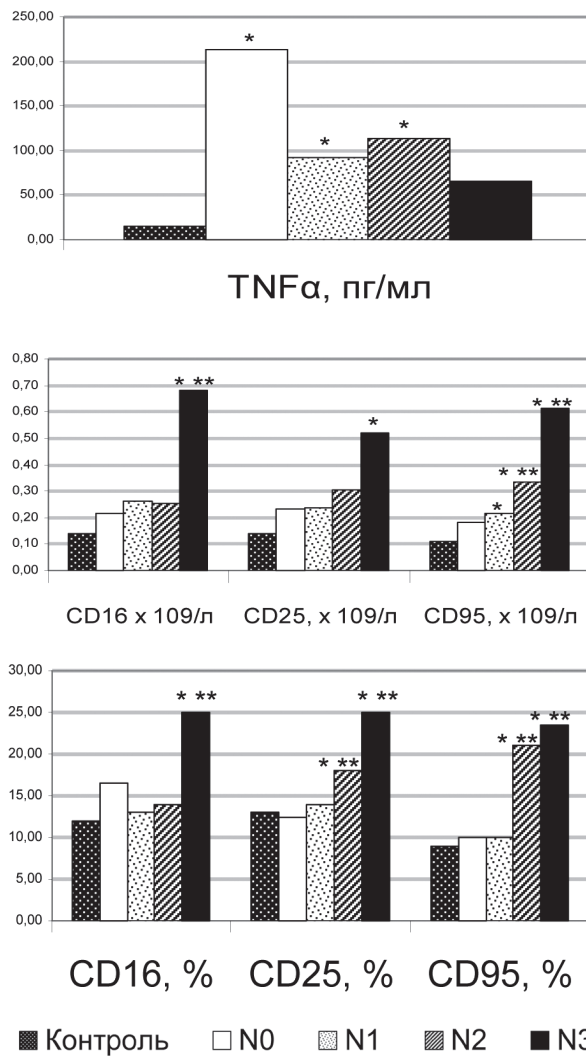


Рис. 1. Иммунологические показатели больных РМЖ с различной степенью поражения регионарных лимфатических узлов. Примечание: * – значимые различия между подгруппой больных и здоровых доноров (p<0,05); ** – значимые различия с подгруппой больных без метастазов (p<0,05)

Таблица 1

Лифмогенная распространенность опухоли у больных РМЖ с наличием или отсутствием объективного ответа на НАХТ

Объективный ответ на НАХТ	T ₁₋₄ N ₀ M ₀	T ₁₋₄ N ₁ M ₀	T ₁₋₄ N ₂ M ₀	T ₁₋₄ N ₃ M ₀
Наличие	29 (60 %)	19 (44 %)	13 (43 %)	0 (0 %)
Отсутствие	19 (40 %)*	24 (56 %)	17(57 %)	9 (100 %)
Итого	48 (100 %)	43 (100 %)	30 (100 %)	9 (100 %)

Примечание: * – значимые различия между группами пациентов с наличием и отсутствием объективного ответа на НАХТ (p=0,03).

на высокую вероятность реализации апоптотической гибели клеток опухоли, индуцированную иммунокомпетентными клетками. Кроме того, у больных с полной регрессией зарегистрированы максимальные значения таких показателей, как секреция цитокинов TNF α , IL-1 β и IL-10 иммуно-

компетентными клетками. TNF α и IL-1 β обладают ярко выраженными провоспалительными и иммуностимулирующими свойствами, при этом TNF α является молекулой, инициирующей апоптоз, что подтверждает связь высокой эффективности НАХТ с провоспалительной и проапоптозной

Таблица 2

**Иммунологические показатели больных РМЖ (до лечения)
в зависимости от эффективности НАХТ (Ме[Q₁; Q₃])**

Исследованные показатели	Эффективность НАХТ				Здоровые доноры (n=24)
	Полная регрессия (n=9)	Частичная регрессия (n=52)	Стабилизация (n=56)	Прогрессирование (n=14)	
CD4/CD8	0,87(0,76;0,94)*	1,32 (0,77;1,77)	1,16 (0,86;1,43)	1,12 (0,68;1,63)	1,19 (1,07;1,46)
IgG, г/л	21,00 (17,10;25,60)*	13,90 (10,70;19,00)**	16,10 (12,30;20,40)	13,25 (9,80;17,10)**	12,40 (9,50;16,55)
IL-10, пг/мл	94,70(34,20;241,00)	42,85 (3,80;212,30)	14,70 (0,00;141,00)	8,95 (3,65;14,25)**	20,40 (4,80;54,90)
IL-10ст, пг/мл	269,60(134,65;369,15)	129,00 (32,40;698,00)	17,25 (7,10;132,70)**	17,10 (11,40;77,10)**	47,10 (14,20;245,80)
IL-1, пг/мл	2914,00(784,00;5528,00)*	209,00(100,00;1300,00)**	235,00(119,00;1025,00)**	727,50(253,50;3000,50)	344,50 (146,00;1224,00)
TNF- α , пг/мл	558,50 (55,00;3140,00) *	127,15(15,00;425,70) *	105,50 (59,00;450,00) *	42,00 (6,00;259,00)	15,65 (1,70;52,00)
CD95L, %	24,00 (20,50;38,00)*	17,00 (9,00;30,00)	23,00 (11,00;41,00)	19,50 (14,00;31,00)	17,00 (12,00;21,00)
CD16, %	10,00(9,00;14,00)	14,00(7,00;21,00)	16,00(10,00;22,00)	19,00(18,00;23,00)*	12,00 (10,00;16,00)
CD16, $\times 10^9$ /л	0,21 (0,12;0,52)	0,22 (0,10;0,31)	0,29 (0,18;0,43) *	0,29 (0,26;0,49) *	0,14 (0,08;0,29)
ФР %	34,00(19,00;41,00)	45,00(18,00;60,00)*	33,00(23,00;50,00)*	33,00(22,00;52,00)*	17,00 (8,00;29,50)
ИРФР, у.е	35,00(26,00;67,00)	63,00(27,00;95,00)*	58,00(28,00;87,00)*	55,00(33,00;69,00)*	23,50 (12,00;45,50)
Пролиф. ФГА, имп./мин	27808,50 (8979,50;42456,00)	19713,50 (7715,00;50890,00) *	19232,50 (7885,00;42502,00)*	11536,00 (7763,00;40138,00)*	31837,00 (22023,00; 57041,00)
IL-4, пг/мл	7,60 (0,00;18,90)	7,30 (0,00;16,70)	2,70 (0,00;16,90)	7,05 (3,50;9,50) *	12,20 (9,90;14,30)
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	5,40 (4,35;6,85)	5,90 (4,60;8,15)	5,80 (4,95;7,30)	5,90 (5,00;6,80)	5,40 (4,20;6,40)
Лимфоциты, $\times 10^9$ /л	1,68 (1,49;2,43)	1,74 (1,29;2,30)	1,63 (1,35;2,25)	1,47 (1,39;2,23)	1,40 (0,76;1,87)
CD25, $\times 10^9$ /л	0,34(0,24;0,51)*	0,18 (0,10;0,44)	0,30 (0,14;0,49) *	0,24 (0,14;0,32)	0,14 (0,09;0,25)
CD3, $\times 10^9$ /л	0,89 (0,64;1,39)	0,88 (0,58;1,19)	0,80 (0,62;1,18)	0,73 (0,66;1,02)	0,78 (0,41;1,02)
CD8, $\times 10^9$ /л	0,50 (0,24;0,77)	0,41 (0,26;0,56)	0,40 (0,26;0,55)	0,46 (0,31;0,62)	0,30 (0,15;0,51)
CD72, $\times 10^9$ /л	0,39(0,33;0,42)*	0,26(0,17;0,37)*	0,29 (0,20;0,47) *	0,39 (0,20;0,48) *	0,13 (0,07;0,26)

Примечание: * – значимые различия между подгруппой больных и здоровых доноров (p<0,05); ** – значимые различия с подгруппой больных с полной регрессией опухоли (p<0,05).

направленностью функционирования клеток иммунной системы.

Для уточнения роли иммунологических факторов в реализации эффекта НАХТ мы сформировали подгруппу пациенток с наиболее благоприятными клиническими характеристиками, исключив из группы с полной регрессией опухоли больных с лимфогенными метастазами. Оказалось, что у пациентов с N_0 и с полной регрессией опухоли, указанные выше особенности иммунного статуса сохранялись и был также отмечен более высокий уровень стимулированной секреции TNF α , IL-1 β и спонтанной – интерферона (IFN)- γ (данные не представлены). IFN- γ является маркером поляризации лимфоцитов в Т-хелперы 1-го типа, осуществляющие цитотоксические функции в процессе адаптивного иммунного ответа, в том числе и в отношении опухолевых клеток.

Несмотря на то, что IL-10 характеризуется как иммуносупрессорный цитокин [11, 24], есть экспериментальные данные о том, что IL-10 может реализовать противоопухолевую активность посредством активации внутриопухолевых цитотоксических CD8+-лимфоцитов, увеличения экспрессии ими гранзимов – эффекторных молекул цитотоксических Т-лимфоцитов и натуральных киллеров, или опосредованно, стимулируя продукцию IFN- γ Т-хелперами-1 и экспрессию молекул, представляющих опухолевые антигены, обеспечивая формирование адаптивного иммунного ответа [26]. Кроме того, есть данные, что он проявляет антиангиогенные свойства, приводящие к регрессии опухоли [9, 31].

Можно полагать, что повышенная способность к секреции цитокина IL-10 у больных с регрессией опухоли на фоне выраженной провоспалительной направленности иммунных реакций (высокие показатели TNF α и IL-1 β) может играть компенсаторно-охранительную роль для иммунной системы, подвергающейся воздействию НАХТ, одновременно внося вклад в элиминацию опухоли. Цитокины выступают в роли универсальных медиаторов межклеточных взаимодействий, в том числе между иммунной системой и опухолью [5]. Многие из них обладают прямой противоопухолевой активностью или регулируют ответ иммунной системы на опухоль и могут рассматриваться в качестве «естественных адьювантов» иммунных реакций. Влияние цитокинов на иммуноопосредованные

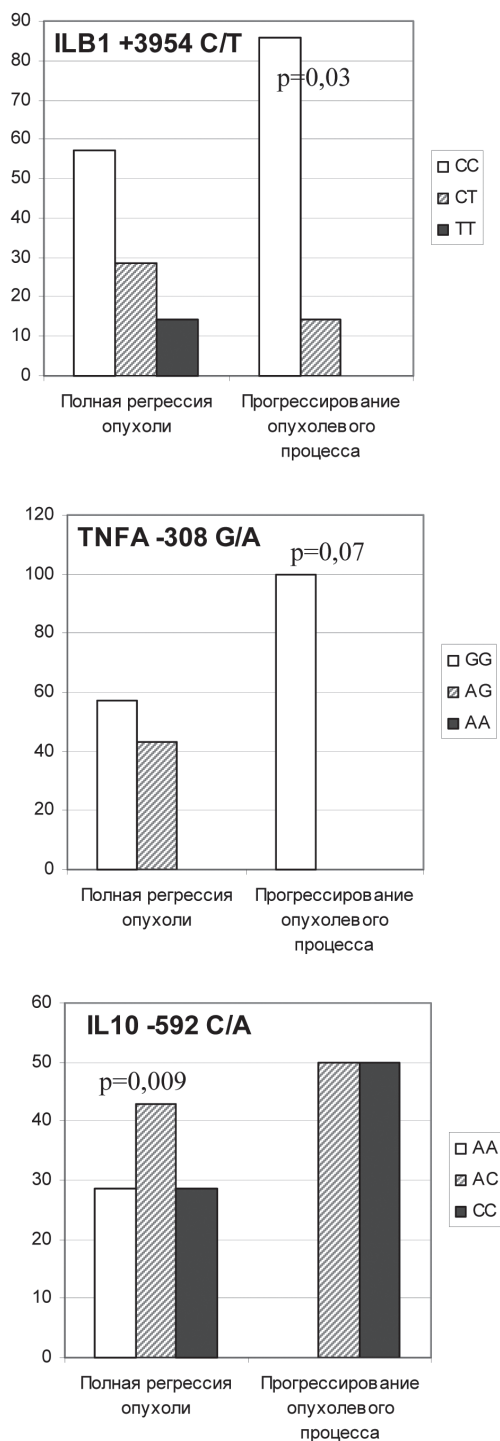


Рис. 2. Ассоциация эффективности НАХТ с полиморфизмом генов цитокинов

процессы существенно зависят от количественных характеристик, которые связаны с наличием того или иного полиморфного варианта гена, кодирующего определенный уровень продукции цитокина. Предположив, что высокая продукция цитокинов, выявленная у пациенток с клинически благоприятным ответом на НАХТ (регрессия опухоли), может быть обусловлена генетически, мы провели исследование ассоциации полиморфизма генов цитокинов с эффективностью НАХТ у 269 больных РМЖ.

Установлено, что 86 % больных, для которых отмечено прогрессирование опухоли после НАХТ, несут СС генотип гена IL1B (IL1B +3954 С/Т полиморфизм), ассоциированный с низкой экспрессией цитокина, в то время как ТТ-генотип, обеспечивающий высокий уровень экспрессии гена IL1B [4, 13], среди пациентов этой группы не встречался (рис. 2). В то же время более 42 % пациентов с полной регрессией являются носителями Т-аллеля, при этом полная регрессия опухоли ассоциировалась с высокой секрецией IL-1 β клетками крови (табл. 2).

Высокая секреция TNF α МНПК была сопряжена с полной регрессией опухоли после проведения НАХТ (табл.2). При тестировании полиморфизма гена TNF α -308 А/Г только у носителей GG-генотипа, с которым связана низкая продукция данного цитокина [7, 8, 24], было отмечено прогрессирование опухоли на фоне НАХТ (рис. 2). Полная регрессия опухоли, при которой наблюдалась высокая секреция IL-10 клетками крови пациентов, ассоциировалась с генотипом -592AA гена IL10, который встречался почти у 30 % больных с полной регрессией и только у 5 % больных с менее результативным лечением (рис. 2). Согласно литературным данным, этот генотип обеспечивает высокий уровень экспрессии IL-10 [3, 25, 30]. Представленные результаты указывают на сопряженность функционально высокоактивных генотипов цитокинов и высокой секреции цитокинов клетками крови с объективным клиническим ответом на химиотерапию.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что объективный ответ на НАХТ связан со структурной и функциональной сохранностью иммунной системы. Важное значение имеют конститутивные характеристики организма больного, в частности, генетические полимор-

физмы, обуславливающие уровень экспрессии патогенетически значимых цитокинов, играющих ключевую роль в функционировании иммунной системы. Представленные результаты могут послужить основой для выявления иммунологических параметров, обладающих предсказательной значимостью в отношении эффективности предоперационной химиотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барышников А.Ю., Шишкин Ю.В. Иммунологические проблемы апоптоза. М.: Эдиториал УРСС, 2002. 320 с.
2. Гервас П.А., Литвяков Н.В., Стахеева М.Н. и др. Влияние полиморфизма генов апоптоза и репарации на эффективность неoadъювантной химиотерапии злокачественных новообразований // Сибирский онкологический журнал. 2009. № 4 (34). С. 41–47.
3. Зонова Е.В. Оценка эффективности клинико-иммунологических и иммуногенетических критериев прогноза клинического полиморфизма и терапии ревматоидного артрита: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2010. 55 с.
4. Имангулова М.М., Бикмаева А.Р., Хуснутдинова Э.К. Полиморфизм кластера гена интерлейкина 1 у больных туберкулезом лёгких // Цитокины и воспаление. 2005. № 1. С. 36–41.
5. Кетлинский С. А., Симбирцев А. С. Цитокины. СПб.: Фолиант, 2008. 552 с.
6. Нестерова И.В., Колесникова Н.В., Симбирцев А.С., Ломатидзе Л.В. Влияние длительного введения синтетического дипептида на функциональную активность нейтрофильных гранулоцитов в эксперименте и in vivo // Иммунология. 1999. № 6. С. 40–43.
7. Никулина Е.Л., Наследникова И.О., Сухаленцева Н.А. и др. Функциональный полиморфизм генов IL10 и TNFA при туберкулезе лёгких // Материалы XII Российского конгресса молодых ученых с международным участием «Науки о человеке». Томск, 2011. С. 104.
8. Стахеева М.Н., Эйдензон Д., Слонимская Е.М. и др. Взаимосвязь состояния иммунной системы как интегрированного целого с клиническим течением рака молочной железы // Сибирский онкологический журнал. 2011. № 2 (44). С. 11–19.
9. Asadullah K., Sterry W., Volk H.D. Interleukin-10 therapy – review of a new approach // Pharmacol. Rev. 2003. Vol. 55 (2). P. 241–269.
10. Bacacs T., Mehrishi J.N. Breast and other cancer dormancy as a therapeutic endpoint: speculative recombinant T cell receptor ligand (RTL) adjuvant therapy worth considering? // BMC Cancer. 2010. Vol. 10. P. 251–256.
11. Beasley G.M., Olson J.A. Jr. What's new in neoadjuvant therapy for breast cancer? // Adv. Surg. 2010. Vol. 44. P. 199–228.
12. Chuthapishith S., Eremin J.M., El-Sheemy M., Eremin O. Neoadjuvant chemotherapy in women with large and locally advanced breast cancer: chemoresistance and prediction of response to drug therapy // Surgeon. 2006. Vol. 4 (4). P. 211–219.
13. de Jongh C.M., Khrenova L., Kezic S. Polymorphisms in the interleukin-1 gene influence the stratum corneum interleukin-1 alpha concentration in uninvolved skin of patients with chronic irritant contact dermatitis // Contact Dermatitis. 2008. Vol. 58 (5). P. 263–268.
14. DeNardo D.G., Brennan D.J., Rexhepaj E. et al. Leukocyte complexity predicts breast cancer survival and functionally regulates response to chemotherapy // Cancer Discov. 2011. Vol. 1 (1). P. 54–67.
15. Farmer P., Bonnefoi H., Anderle P. et al. A stroma-related gene signature predicts resistance to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer // Nat. Med. 2009. Vol. 15 (1). P. 68–74.
16. Finak G., Bertos N., Pepin F. et al. Stromal gene expression predicts clinical outcome in breast cancer // Nat. Med. 2008. Vol. 14 (5). P. 518–527.

17. Fridman W.H., Teillaud J.L., Sautes-Fridman C. et al. The ultimate goal of curative anti-cancer therapies: inducing an adaptive anti-tumor immune response // *Front. Immunol.* 2011. Vol. 2 (66).
18. Goldhirsch A., Glick J.H., Gelber R. D. et al. Meeting highlights: international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005 // *Ann Oncol.* 2005. Vol. 16 (10). P. 1569–1583.
19. Gonzalez-Angulo A.M., Morales-Vasquez F., Hortobagyi G.N. Overview of resistance to systemic therapy in patients with breast cancer // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2007. Vol. 608. P. 1–22.
20. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation // *Cell.* 2011. Vol. 144 (5). P. 646–674.
21. Hannani D., Sistigu A., Kepp O. et al. Prerequisites for the anti-tumor vaccine-like effect of chemotherapy and radiotherapy // *Cancer J.* 2011. Vol. 17 (5). P. 351–358.
22. Litviakov N.V., Cherdyntseva N.V., Tsyganov M.M. et al. Changing the expression vector of multidrug resistance genes is related to neoadjuvant chemotherapy response // *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2013. Vol. 71. P. 153–163.
23. Lutsiak M.E., Semnani R.T., De Pascalis R. et al. Inhibition of CD4(+)25+ T regulatory cell function implicated in enhanced immune response by low-dose cyclophosphamide // *Blood.* 2005. Vol. 105 (7). P. 2862–2868.
24. Mahdavian S.A., Rezaei N., Moradi B. et al. Proinflammatory cytokine gene polymorphisms among Iranian patients with asthma // *J. Clin. Immunol.* 2009. Vol. 29 (1). P. 57–62.
25. Miyazoe S., Hamasaki K., Nakata K. et al. Influence of interleukin-10 gene promoter polymorphisms on disease progression in patients chronically infected with hepatitis B virus // *Am. J. Gastroenterol.* 2002. Vol. 97 (8). P. 2086–2092.
26. Mumm J.B., Emmerich J., Zhang X. et al. IL-10 elicits IFN γ -dependent tumor immune surveillance // *Cancer Cell.* 2011. Vol. 20 (6). P. 781–796.
27. Obeid M., Tesniere A., Ghiringhelli F. et al. Calreticulin exposure dictates the immunogenicity of cancer cell death // *Nat. Med.* 2007. Vol. 13 (1). P. 54–61.
28. Place A.E., Huh S.J., Polyak K. The microenvironment in breast cancer progression: biology and implications for treatment // *Breast Cancer Res.* 2011. Vol. 13 (6). P. 227.
29. Polyak K., Vogt P.K. Progress in breast cancer research // *Proc Natl. Acad. Sci. USA.* 2012. Vol. 109. P. 2715–2717.
30. Shin H.D., Park B.L., Kim L.H. et al. Interleukin 10 haplotype associated with increased risk of hepatocellular carcinoma // *Hum. Mol. Genet.* 2003. Vol. 12 (8). P. 901–906.
31. Silvestre J.S., Mallat Z., Duriez M. et al. Antiangiogenic effect of interleukin-10 in ischemia-induced angiogenesis in mice hindlimb. // *Circ. Res.* 2000. Vol. 87 (6). P. 448–452.
32. Suzuki E., Kapoor V., Jassar A.S. et al. Gemcitabine selectively eliminates splenic Gr-1+/CD11b+ myeloid suppressor cells in tumor-bearing animals and enhances antitumor immune activity // *Clin. Cancer Res.* 2005. Vol. 11 (18). P. 6713–6721.
33. Wind N.S., Holen I. Multidrug Resistance in Breast Cancer: From In Vitro Models to Clinical Studies // *Int. J. Breast Cancer.* 2011. Vol. 2011. P. 1–12.
34. Zhang X., Kiechle F. Hoechst 33342-Induced Apoptosis is Associated with Decreased Immunoreactive Topoisomerase I and Topoisomerase I-DNA Complex Formation // *Ann. Clin. Labor. Scien.* 2001. Vol. 31 (2). P. 187–198.
35. Zitvogel L., Apetoh L., Ghiringhelli F., Kroemer G. Immunological aspects of cancer chemotherapy // *Nat. Rev. Immunol.* 2008. Vol. 8 (1). P. 59–73.

Поступила 17.03.13