

**ВИВЧЕННЯ ЧАСТОТИ АЛЕЛЬНИХ ВАРІАНТІВ FOKI
ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА РЕЦЕПТОРА ВІТАМІНУ D У
ХВОРИХ З ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ****В.Ю. Гарбузова***Наукова лабораторія молекулярно-генетичних досліджень
Сумський державний університет***Вступ**

Сьогодні серед багатьох чинників, що спричиняють розвиток серцево-судинних захворювань, називають і гормональну систему вітаміну D (кальцитріол ($1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) і рецептор вітаміну D (VDR) [1]. Існують численні клінічні й експериментальні докази того, що високі дози вітаміну D спричиняють до ураження артерій і серцевих клапанів [2-5]. На рівні кровоносних судин D-гіпервітамінозне ушкодження проявляється відкладанням солей кальцію в середній шар артеріальної стінки. Такі зміни позначають як медіакальциноз, або артеріосклероз Менкеберга [6]. Також відомо, що не тільки надлишок, а й недостатність вітаміну D сприяє кальцифікації кровоносних судин, і лише фізіологічні дози кальцитріолу мають протилежний – антикальциногенний і антиартеріосклеротичний ефект [7,8].

Зважаючи на те, що провідну роль в реалізації дії кальцитріолу відіграють геномні механізми, увага багатьох учених прикута сьогодні до VDR – представника суперсімейства ядерних рецепторів. З'ясувалось, що VDR, крім класичних "мішеней" вітаміну D (кишківка і кісткової тканини), можна виявити в багатьох структурах організму, серед яких гладкі м'язові клітини судин [9,10]. Активація цих рецепторів викликає цілу низку ефектів, що можуть мати стосунок до здатності вітаміну D індукувати артеріосклеротичні зміни [11, 12].

Враховуючи вище сказане, постає питання про можливу роль VDR у патогенезі судинних уражень та їх тяжких наслідків, таких як інфаркт міокарда, ішемічний інсульт, аневризма аорти. Один з підходів до розв'язання цієї проблеми полягає в дослідженні зв'язку поліморфізму гена VDR з розвитком серцево-судинних хвороб. На сьогодні таких робіт небагато, і в них вивчалася асоціація одноступінцевих

поліморфізмів VDR з ішемічною хворобою серця [13,14], кальцифікуючим стенозом аортального клапана [15]. Що стосується зв'язку FokI поліморфізму, з гострим коронарним синдромом, то такі дані взагалі відсутні, що й спонукало нас до проведення власних досліджень.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Представлену роботу виконано в рамках теми наукових досліджень з держбюджетним фінансуванням "Визначення ролі поліморфізму поодиноких нуклеотидів у розвитку склеротичних уражень кровоносних судин", № 91.01.01.11-12.

Мета дослідження - провести аналіз асоціації алельного поліморфізму гена VDR, FokI, з розвитком гострого коронарного синдрому в осіб різної статі.

Матеріал і методи дослідження

У роботі використано венозну кров 118 хворих з ГКС (22,0% жінок і 78,0% чоловіків, середній вік - $55,9 \pm 0,89$ років), що перебували на лікуванні у кардіологічному відділенні Сумської міської клінічної лікарні №1. Кінцевий діагноз нестабільної стенокардії (НС) виставлено у 33,5% хворих, гострого інфаркту міокарда (ІМ) - у 66,5% пацієнтів. Діагноз гострого ІМ і НС встановлено на підставі даних клінічних, електрокардіографічних і біохімічних обстежень, відповідно до рекомендацій європейського та американського товариств кардіологів [16,17]. Контрольна група складалася із 234 пацієнтів, у яких відсутність серцево-судинної патології підтверджували шляхом збирання анамнестичних даних, зняття електрокардіограми і вимірювання артеріального тиску. Контрольна група і група хворих з ГКС відрізнялися за співвідношенням осіб різної статі: серед хворих було більше чоловіків ($P=0,034$ за χ^2 -критерієм), проте середній вік першої ($66,0 \pm 0,95$ років) був істотно вищим, ніж другої ($P<0,001$). Остання обставина збільшувала надійність контролю, оскільки зменшувалася ймовірність розвитку ГКС у пацієнтів контрольної групи в майбутніх періодах їхнього життя.

Визначення FokI поліморфізму 2-го екзону гена MGP (rs2228570) проводили за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів при виявленні їх шляхом електрофорезу в агарозному гелі.

Для генотипування венозну кров набирали в стерильних умовах в моновети об'ємом 2,7 мл з калієвою сіллю етилендіамінтетраоцтової кислоти ("Sarstedt", Німеччина), що слугувала антикоагулянтном. Кров заморожували і зберігали при температурі -20°C . ДНК з неї виділя-

ли, використовуючи набори "Изоген" (Росія). Ампліфікацію ділянки гена, що містить сайт FokI поліморфізму, проводили за допомогою пари специфічних праймерів: прямого (sense) - $5\text{'-AGCTGGCCCTGGCACIGACTCTG-3'}$, зворотного (antisense) - $5\text{'-ATGGAACACCTTGCTTCTTCTCCCTC-3'}$. Для ампліфікації брали 50-100 нг ДНК і додавали до суміші, що містила 5 мкл 5-кратного PCR-буферу, 1,5 мМ сульфату магнію, 250 мкМ суміші чотирьох нуклеотидтрифосфатів, по 15 рМ кожного з праймерів і 0,75 ОД Taq-полімерази ("Ферментас", Литва), об'єм доводили до 25 мкл деіонізованою водою.

Ампліфікація фрагмента, що містив стартову ділянку, складалася з 33 циклів: денатурація - 94°C (50с), гібридизація праймерів - $64,5^\circ\text{C}$ (45с) і елонгація - 72°C (1хв). Для рестрикційного аналізу 6 мкл продукту ампліфікації інкубували при 55°C протягом 20 годин з 3 ОД рестриктази FokI у буфері Tango такого складу: 33 мМ трисацетату (рН 7.9), 10 мМ ацетату магнію, 66 мМ ацетату калію, 0,1 мг/мл альбуміну. Наявність у 25920 позиції гена VDR цитозину перешкоджає рестрикції, а при заміні цитозину на тимін рестриктаза FokI розщеплює ампліфіковану ділянку (довжина - 267 пар основ) на два фрагменти: 204 і 63 пари основ (рис. 1).

Ампліфікати вивченого фрагмента гена VDR після рестрикції розділяли в 2,5% агарозному гелі, що містив бромистий етидій. Горизонтальний електрофорез (0,1А; 140V) проводили протягом 40 хв. Візуалізацію ДНК після електрофорезу здійснювали за допомогою транслюмінатора ("Біоком", Росія).

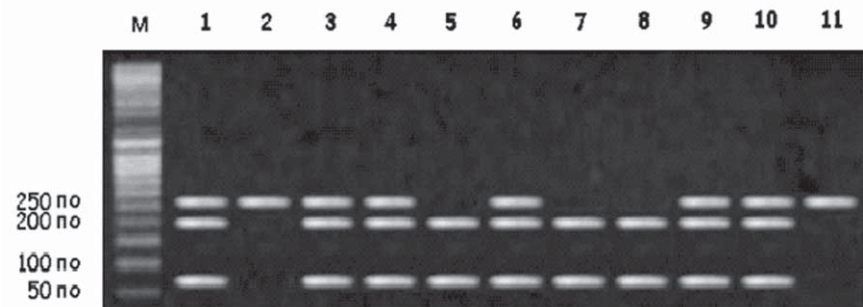


Рис. 1. Результати електрофорезу фрагментів гена VDR після проведення рестрикції для виявлення поліморфізму FokI.

Примітки: М - маркер молекулярної маси (по - пари азотистих основ); доріжки 2, 11 відповідають F/F-генотипу; 1, 3, 4, 6, 9, 10 - F/f-генотипу; 5, 7, 8 - f/f-генотипу.

Статистичний аналіз проводили з використанням програми SPSS-17. При цьому достовірність відмінностей визначали за χ^2 -критерієм. Величини $P < 0,05$ вважали статистично значимими.

Отримані результати та їх обговорення

Генотипування хворих з ГКС та пацієнтів контрольної групи за FokI поліморфізмом гена VDR дало змогу встановити частоту, з якою зустрічаються окремі варіанти цього гена, а також порівняти їх між групами загалом і за статтю.

На рис. 2 наведено частоту виявлення різних алельних варіантів даного поліморфізму у пацієнтів, що були об'єктом дослідження.

Так, встановлено, що у хворих з ГКС співвідношення гомозигот за F-алелем (F/F), гетерозигот (F/f) і гомозигот за f-алелем (f/f) складає 27,1%, 51,7% і 21,2%, а в контрольній групі – відповідно 28,6%, 49,1% і 22,2%. При цьому відмінності частоти зазначених генотипів між групою хворих з ГКС та контрольною групою були статистично недостовірними ($P=0,903$).

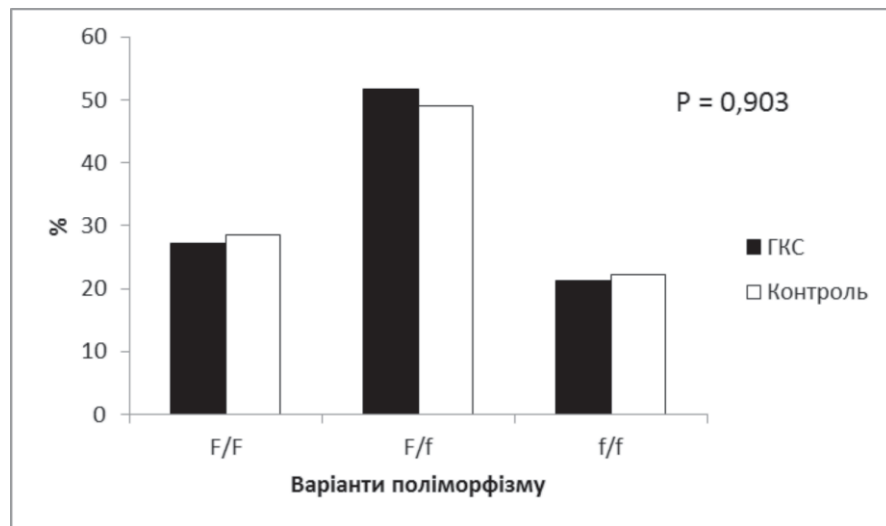


Рис. 2. Частота алельних варіантів гена VDR за поліморфізмом FokI у хворих з ГКС (чорні стовпчики) і в контрольній групі (білі стовпчики).

Примітки: P – статистична значимість відмінності показників за χ^2 -критерієм Пірсона.

Розподіл частот алельних варіантів поліморфізму FokI за статтю у хворих і в контролі подано в табл. 1. Як впливає з наведених да-

них, частота різних варіантів даного поліморфізму істотно не відрізняється у пацієнтів з ГКС та в осіб контрольної групи, якщо порівнювати окремо жінок і чоловіків.

Таблиця 1

Зв'язок FokI поліморфізму гена VDR з розвитком гострого коронарного синдрому (ГКС) в осіб жіночої і чоловічої статі

Стать	Генотип	Контроль	ГКС
Жінки	F/F	22,1%	30,8%
	F/f	49,3%	50,0%
	f/f	28,6%	19,2%
$\chi^2=1,253; P=0,534$			
Чоловіки	F/F	31,8%	26,1%
	F/f	49,0%	52,2%
	f/f	19,2%	21,7%
$\chi^2=0,961, P=0,619$			

У табл. 2 представлено дані про частоту поліморфних варіантів FokI у жінок і чоловіків у контрольній групі і у хворих з ГКС.

Таблиця 2

Частота генотипів за FokI поліморфізмом гена VDR у жінок і чоловіків у контрольній групі і у хворих з ГКС

	Генотип	Жінки	Чоловіки
Контрольна група	F/F	22,1%	31,8%
	F/f	49,4%	49,0%
	f/f	28,5%	19,2%
$\chi^2=3,805, P=0,149$			
Хворі з ГКС	F/F	30,8%	26,1%
	F/f	50,0%	52,2%
	f/f	19,2%	21,7%
$\chi^2=0,243, P=0,886$			

Одержані результати свідчать про відсутність статистично значимих відмінностей між особами жіночої і чоловічої статі як серед пацієнтів з ГКС ($P=0,886$), так і в контролі ($P=0,149$).

Нарешті, ще один аналіз не підтвердив висновок про існування зв'язку між статтю пацієнтів і розвитком ГКС у жодній з груп, утворених з урахуванням генотипу за FokI поліморфізмом гена VDR (табл. 3).

Суть однонуклеотидного поліморфізму FokI полягає в тому, що в 2-му екзоні гена VDR у позиції 25920 тимін (f) заміщається на цитозин (F) [18]. Цей поліморфізм спричиняється до зміни стартового кодону, оскільки триплет ATG, що кодує амінокислоту метіонін, замінюється на ACG. Як наслідок, відбувається зміщення стартового кодону (до наступного ATG) і вкорочення на 3 амінокислотні залишки (а.з.) білкового продукту гена VDR. Таким чином, залежно від поліморфних варіантів FokI, а отже двох можливих сайтів початку трансляції, існують два різновиди (ізоформи) білка VDR: довгий і вкорочений. Перший (427 а.з.) є продуктом Т-алеля («f''-алеля), його позначають як М1-форму (метіонін у першій позиції). Другий варіант (424 а.з.) є вкороченим на 3 амінокислоти, він пов'язаний із С-алелем («F''-алелем) і позначається як М4-форма (метіонін у четвертому положенні).

Таблиця 3

Частота осіб жіночої і чоловічої статі у групах порівняння залежно від варіантів генотипу за FokI поліморфізмом гена VDR

Генотип	Стать	Контроль	ГКС
F/F	жінки	25,4%	25,0%
	чоловіки	74,6%	75,0%
	$\chi^2=0,002; P=0,968$		
F/f	жінки	33,0%	21,3%
	чоловіки	67,0%	78,7%
	$\chi^2=2,666; P=0,103$		
f/f	жінки	42,3%	20,0%
	чоловіки	57,7%	80,0%
	$\chi^2=3,690; P=0,055$		

Дослідження функціональних властивостей VDR in vitro показало, що на загальну коротку форму М4 виявляє дещо вищу активність, якщо порівнювати з довгою – М1. Так, у роботі Arai et al. [19] було встановлено, що в культурі клітин лінії HeLa трансактивація гена 24-гідроксилази здійснюється М4-формою в 1,7 раза швидше, якщо порівнювати з М1-різновидом VDR. Однак, Gross et al. [20] не змогли підтвердити ці результати, аналізуючи вплив поліморфних варіантів FokI на транскрипцію гена 24-гідроксилази в клітинах лінії COS7, а також гена остеокальцину людини і гена остеопонтину щурів. Jurutka et al. [21] показали, що короткий варіант VDR більш ефективно взаємодіє з транскрипцій-

ним фактором ТФІВ у конструкціях, що складаються з промотора гена остеокальцину щурів, введеного в клітини ліній COS7, HeLa, ROS2/3. Автори дійшли висновку, що коротка ізоформа VDR (424 а.з.) має більш високу транскрипційну активність, ніж довга (427 а.з.). Цей висновок було підтверджено і в роботі Whitfield et al. [22].

Популяційні молекулярно-генетичні дослідження дають підстави для висновку про наявність асоціації FokI поліморфізму з такими патологічними процесами і хворобами, як меланома, рак молочної залози, товстої кишки, цукровий діабет I типу, розсіяний склероз, сечокам'яна хвороба. Робіт, присвячених асоціації FokI поліморфізму із серцево-судинними хворобами небагато, а робіт присвячених зв'язку вище вказаного поліморфізму безпосередньо з гострим коронарним синдромом немає взагалі. Так, Pan et al. [23] не виявили в китайській популяції зв'язку між FokI поліморфізмом VDR та ішемічною хворобою серця. Схожі результати отримано в 6 незалежних дослідженнях генетичних чинників ішемічного інсульту, проведених у рамках проекту Roche Stroke SNP Consortium [24]. За даними мета-аналізу результатів проекту, не виявлено асоціації між FokI поліморфізмом та ішемічним інсультом.

У виконаних нами дослідженнях було проаналізовано зв'язок FokI поліморфізму гена VDR з розвитком гострого коронарного синдрому, провідною ланкою патогенезу якого є атеросклеротичні ураження вільцевих артерій, ускладнені тромбоемболією. Ураховуючи наявність VDR у клітинних структурах судинної стінки та роль вітаміну D у підтриманні нормальної структури судин та розвитку у них дистрофічно-склеротичних змін, мало сенс проведення викладених тут власних досліджень. Їх результати показали, що в українській популяції немає зв'язку між FokI поліморфізмом гена VDR та ГКС.

Висновки

1. У виконаній нами роботі вперше проаналізовано асоціацію FokI поліморфізму гена VDR з гострим коронарним синдромом у представників української популяції і не виявлено зв'язку досліджуваного генетичного чинника з ГКС загалом і в осіб жіночої й чоловічої статі зокрема.

2. Перспективи подальших досліджень пов'язані з вивченням впливу інших видів поліморфізму гена VDR (BsmI, ApaI, TaqI та ін) та окремих гаплотипів на розвиток гострого коронарного синдрому і процесів, що лежать в його основі – атеросклерозу і тромбоемболії.

Література

1. Norman P.E. Vitamin D, shedding light on the development of disease in peripheral arteries / P.E. Norman, J.T. Powell // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* - 2005. - Vol.25. - P. 39-46.
2. Атаман О.В. Механізми розвитку D-гіпервітамінозних уражень кровоносних судин / О.В. Атаман. - Суми: вид-во СумДУ, 2011. - 149 с.
3. Effects of an aging vascular model on healthy and diseased hearts / D. Jegger, R.F. da Silva, I. Lartaud [e.a.] // *Am. J. physiol. heart circ. physiol.* - 2007. - V.293. - P. 1334-1343.
4. Maternal and postnatal vitamin D ingestion influences rat aortic structure, function and elastin content / P. Norman, I. Moss, M. Sian [e.a.] // *Cardiovasc Res.* - 2002. - Vol. 55. - P. 169-174.
5. Price P.A. Warfarin-induced artery calcification is accelerated by growth and vitamin D / P.A. Price, S.A. Faus, M.K. Williamson // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* - 2000. - Vol. 20. - P. 317-327.
6. Быць Ю.В. Сравнительно-патологические аспекты энергообеспечения сосудистой стенки / Ю.В. Быць, В.П. Пишак, А.В. Атаман. - Киев; Черновцы: Прут, 1999. - 330 с.
7. Zittermann A. Protective and toxic effects of vitamin D on vascular calcification: clinical implications / A. Zittermann, R. Koerfer // *Mol. Aspects Med.* - 2008. - Vol.29. - P. 423-432.
8. Zittermann A. Vitamin D and vascular calcification / A. Zittermann, S.S. Schleithoff, R. Koerfer // *Curr. Opin. Lipidol.* - 2007. - Vol.18. - P. 41-46.
9. Koh E. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 binds specifically to rat vascular smooth muscle cells and stimulates their proliferation in vitro / E. Koh, S. Morimoto, K. Fukuo // *Life Sci.* - 1988. - Vol. 42. - P. 215-223.
10. Merke J. Demonstration of 1,25 (OH)₂ vitamin D₃ receptors and actions in vascular smooth cells in vitro / J. Merke, W. Hofmann, D. Goldschmidt // *Calcified Tissue Int.* - 1987. - Vol. 41. - P. 112-114.
11. Kawashima H. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ stimulates Ca-ATPase in a vascular smooth cell line / H. Kawashima // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* - 1988. - Vol. 150. - P. 1138-1143.
12. Effects of Vitamin D analogs on gene expression profiling in human coronary artery smooth muscle cells / J.R. Wu-Wong, M. Nakane, J. Ma [e.a.] // *Atherosclerosis.* - 2006. - Vol.186. - P. 20-28.
13. Pan X.M. No association between vitamin D receptor polymorphisms and coronary artery disease in a Chinese population / X.M. Pan, D.R. Li, L. Yang [e.a.] // *DNA Cell Biol.* - 2009. - Vol. 28. - P. 521-525.
14. Lack of association between Vitamin D receptor polymorphisms and coronary artery disease in the ECTIM Study / O. Poirier, S. Herrmann, V. Nicaud,

- G. Luc [Електронний ресурс] // *Gene Canvas.* - Short report published 09/2003. - Режим доступу: http://genecanvas.ecgene.net/readarticle.php?article_id=15
15. Ortlepp J.R. The vitamin D receptor genotype predisposes to the development of calcific aortic valve stenosis / J.R. Ortlepp, R. Hoffmann, F. Ohme [e.a.] // *Heart.* - 2001. - Vol. 85. - P. 635-638.
 16. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology / M.E. Bertrand, M.L. Simoons, K.A.A. Fox [e.a.] // *Eur. Heart J.* - 2002. - Vol. 23. - P.1809-1840.
 17. Polymorphisms of the Vitamin D Receptor Gene and Stress Fractures / C. Chatzipapas, S. Boikos, G.I. Drosos [e.a.] // *Horm Metab. Res.* - 2009. - Vol. 41. - P. 635-640.
 18. Genetics and biology of vitamin D receptor polymorphisms / A.G. Uitterlinden, Y. Fang, J.B.J. van Meurs [e.a.] // *Gene.* - 2004. - Vol. 338. - P. 143-156.
 19. The polymorphism in the caudal-related homeodomain protein Cdx-2 binding element in the human vitamin D receptor gene / H. Arai, K.I. Miyamoto, M. Yoshida [e.a.] // *J. Bone Miner. Res.* - 2001. - Vol. 16. - P. 1256-1264.
 20. The vitamin D receptor gene start codon polymorphism: a functional analysis of FokI variants / C. Gross, A.V. Krishnan, P.J. Malloy [e.a.] // *J. Bone Miner. Res.* - 1998. - Vol.13. - P. 1691-1699.
 21. The polymorphic N terminus in human vitamin D receptor isoforms influences transcriptional activity by modulating interaction with transcription factor IIB / P.W. Jurutka, L.S. Remus, G.K. Whitfield [e.a.] // *Mol. Endocrinol.* - 2000. - Vol.14. - P. 401-420.
 22. Functionally relevant polymorphisms in the human nuclear vitamin D receptor gene / G.K. Whitfield, L.S. Remus, P.W. Jurutka, H. Zitzer // *Mol. Cell. Endocrinol.* - 2001. - Vol. 177. - P. 145-159.
 23. No association between vitamin D receptor polymorphisms and coronary artery disease in a Chinese population / X.M. Pan, D.R. Li, L. Yang [e.a.] // *DNA Cell Biol.* - 2009. - Vol. 28. - P. 521-525.
 24. A meta-analysis of candidate gene polymorphisms and ischemic stroke in 6 study populations: association of lymphotoxin-alpha in nonhypertensive patients / X. Wang, S. Cheng, V.H. Brophy, H.A Erlich // *Stroke.* - 2009. - Vol. 40 (3). - P. 683-695.

Резюме

Гарбузова В.Ю. Вивчення частоти алельних варіантів FokI поліморфізму гена рецептора вітаміну D у хворих з гострим коронарним синдромом.

Наведені результати визначення FokI (rs2228570) поліморфізму гена рецептора вітаміну D (VDR) у 118 хворих з гострим коронарним синдро-

мом (ГКС) і 234 здорових індивідумів (контрольна група). Встановлено, що у хворих з ГКС співвідношення гомозигот F/F, гетерозигот і гомозигот f/f становить 27,1%, 51,7% і 21,2% (у контролі – 28,6%, 49,1% і 22,2%, $P=0,903$ за χ^2 -критерієм). У представників і жіночої, і чоловічої статі не виявлено статистично достовірного зв'язку між FokI поліморфізмом гена VDR і ГКС.

Ключові слова: рецептор вітаміну D, поліморфізм генів, гострий коронарний синдром.

Резюме

Гарбузова В.Ю. *Изучение частоты аллельных вариантов FokI полиморфизма гена рецептора витамина D у больных с острым коронарным синдромом.*

Представлены результаты определения FokI (rs2228570) полиморфизма гена рецептора витамина D (VDR) у 118 больных с острым коронарным синдромом (ОКС) и 234 здоровых индивидуумов (контрольная группа). Установлено, что у больных с ОКС соотношение гомозигот F/F, гетерозигот и гомозигот f/f составляет 27,1%, 51,7% и 21,2% (в контроле – 28,6%, 49,1% и 22,2%, $P=0,903$ по χ^2 -критерию). У лиц и женского, и мужского пола не выявлено статистически значимой связи между FokI полиморфизмом гена VDR и ОКС.

Ключевые слова: рецептор витамина D, полиморфизм генов, острый коронарный синдром.

Summary

Garbuzova V.Yu. *Study the frequency of allelic variants vitamin D receptor gene FokI polymorphism in acute coronary syndrome patients.*

FokI polymorphism (rs2228570) of vitamin D receptor (VDR) gene in 118 patients with acute coronary syndrome (ACS) and in 234 healthy people was determined. It was shown that in the patients with OCS distribution of F/F homozygotes, heterozygotes and f/f homozygotes was 27,1%, 51,7%, 21,2% (in control – 28,6%, 49,1%, 22,2%, $P=0,903$ by χ^2 -test). In the individuals both of female and male sex any statistically significant association between the FokI polymorphism of the VDR gene and ACS was not revealed.

Key words: vitamin D receptor, gene polymorphism, acute coronary syndrome.

Рецензент: д.біол.н., проф. С.В. Демідов

УДК:616-006.04:533.277.3

ЦИТОСТАТИЧНИЙ ВПЛИВ ПОХІДНОГО МАЛЕІМІДУ 1-(4-СІ-БЕНЗИЛ)-3-СІ-4-(СF₃-ФЕНІЛАМІНО)- 1Н-ПІРОЛ-2,5-ДІОНУ НА ПУХЛИННІ КЛІТИНИ ЕПІТЕЛІАЛЬНОГО ПОХОДЖЕННЯ

Л.В. Гарманчук, Є.О. Деніс, В.В. Нікуліна, О.І. Джус,
О.В. Скачкова, В.К. Рибальченко

*Київський національний університет імені Тараса Шевченка (Київ)
Національний інститут раку (Київ)*

Вступ

Процес зворотнього фосфорилування амінокислотних залишків – один із найпоширеніших механізмів регуляції активності білків. Під контролем даної регуляторної системи перебувають як ефекторні білки, так і численні ланки сигнальних каскадів. Тому протеїнкінази відіграють надзвичайно важливу роль у ключових процесах життєдіяльності клітини. Вони беруть участь у проведенні клітини фазами мітотичного циклу – відповідно визначаючи проліферативну активність, вмикають або вимикають метаболічні шляхи, контролюють входження клітини в апоптоз, або навпаки запуск програм виживання, визначають клітинну рухливість та взаємодії з локальним оточенням. Порушення регуляції вищезгаданих процесів може спричинити злоякісну трансформацію клітин. Багатьом лініям пухлинних клітин властива гіперактивність регуляторних протеїнкіназ функціонуючих у складі сигнальних каскадів, які сприяють входженню у мітоз. Особливо це стосується рецепторів з тирозинкіназою активністю – саме вони зазвичай фігурують як перший елемент передачі зовнішнього проліферативного сигналу, і їх неадекватна активність сприяє прогресивному наростанню концентрації вторинних месенджерів та ендогенних індукторів клітинної проліферації, що ефективно спрямовують клітину на входження в мітоз [6, 7, 15].

З того часу як було встановлено значення порушень активності протеїнкіназ для клітин злоякісних новоутворень триває розробка різноманітних специфічних інгібіторів цих ферментів. Велика кількість такого роду речовин уже застосовуються як дієві проти-