

DOI 10.29254/2077-4214-2018-1-2-143-46-51

УДК 575.174.015.3:618.19-006.6-02

*\*Чорнобай А. В., \*\*Чорнобай М. А., \*\*Мясоєдов С. Д., \*\*Сорокін Б. В.***ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНІВ, ЯК ОДИН З ГЕНЕТИЧНИХ ФАКТОРІВ****РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕНЬ****\*ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава)****\*\*Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (м. Київ)****chernobay10@gmail.com**

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Дана робота є фрагментом НДР «Дослідження ролі поліморфізму генів Toll-подібного рецептора 2(Arg753Gln) в прогнозуванні рецидивів та метастазів злоякісних новоутворень № державної реєстрації 0114U004770».

Поліморфною ознакою називається менделівська (моногенна) ознака, за якою в популяції присутні принаймні два фенотипа і імовірно, в крайньому разі, два генотипа, причому жоден з них не є рідкісним, тобто не зустрічається з частотою менше 1-2% [1,2]. Генетична варіабельність в межах одного виду, отримала назву генетичного поліморфізму (ГП). На молекулярному рівні ГП проявляється у вигляді невеликих відмінностей в нуклеотидних послідовностях ДНК, сумісних з нормальною функцією генома, але що можуть призвести до певних варіацій в структурі білків. Чи одне й те саме мутації і генетичний поліморфізм? Мутаціями називають будь-які зміни (альтерації) в послідовності ДНК. Мутації можуть бути функціонально мовчазними («нейтральними»), якщо вони не зачіпають структуру самого гена, його регуляторних послідовностей або призводять до таких замін нуклеотидів, при яких в кінцевому поліпептиді зберігається та ж амінокислота. Різниця між мутаціями і (ГП) дуже відносна. Відмінності між мутаціями і ГП швидше кількісні, ніж якісні – стверджують більшість відомих авторитетів в області популяційної генетики [2,3]. Різниця в тому, що, на відміну від мутацій, ГП зазвичай зустрічається частіше і може бути присутнім у значній частині популяції – більше 1%. ГП може зачіпати ДНК-послідовності, що кодують синтез білка, тобто екзони структурних генів. Однак значно частіше мова йде про зміни в інтронах – не кодованих ділянках ДНК, що складають до 90-95% всього геному. ГП може бути якісним, якщо відбуваються заміни нуклеотидів, та кількісним, якщо в ДНК варіює число нуклеотидних повторів різної протяжності. Якісний поліморфізм представлений, в основному, одонуклеотидними замінами, що виявляються після рестрикції ДНК – розрізання молекули ДНК специфічними ферментами, які називаються ендонуклеазами рестрикції (ДНК-рестрикційний поліморфізм). Якщо в сайті впізнання відбувається заміна, то фермент не розпізнає його. Присутність або відсутність сайту рестрикції виявляється при аналізі поліморфізму довжин рестрикційних фрагментів і візуалізується на електрофорезі. Незрівнянно рідше зустрічаються інші якісні варіації нуклеотидних по-

слідовностей: такі як інсерції (вставки додаткових нуклеотидів), делеції (втрата ділянки хромосоми (ДНК) внаслідок випадкового разриву хромосоми), дублікації, транслокації, хроматидні перебудови [4,5].

Спадкова природа раку найбільш вивчена при таких злоякісних новоутвореннях як ембріональні пухлини у дітей (ретино- і нефробластоми); коло-ректальний рак; рак органів жіночої репродуктивної системи (рак молочної залози, яєчників); медулярний рак щитовидної залози. Але, на жаль, причини виникнення найбільш частих злоякісних новоутворень – раку легенів і раку шлунка до теперішнього часу залишаються нез'ясованими.

В 1994 році на підставі клінічних, клініко-генеалогічних та молекулярно-генетичних досліджень вперше були виділені два патогенетичних варіанти раку легені: спадковий і екологічний. Рак легені займає в онкології виняткову позицію – це рідкісний приклад злоякісного захворювання з, здавалося б, твердо встановленими і окресленими етіологічними факторами. Дійсно, в переважній більшості випадків виникнення рака легені можна пов'язати з курінням (в даний час доведено, що основною причиною виникнення раку легенів є куріння, яке обумовлює 80% випадків захворювання); крім того, дане новоутворення може бути асоційоване з іншими канцерогенними агентами, які перебувають у повітрі, що вдихається – пилом азбесту, вихлопними газами і т. д. [6,7,8,9]. Проте, якби взаємозв'язок між інгаляцією канцерогену і виникненням раку легкого була повною, куріння тютюну навряд чи залишалося б популярною звичкою. Дійсно, ні сигаретний дим, ні інші зовнішні впливи не є абсолютними факторами ризику в масштабі людських популяцій. Чутливість до рак легені-асоційованим речовин значно варіює від індивідуума до індивідуума, і, мабуть, опосередковується переважно генетичними факторами [10]. Однак, доля онкологічних хворих уготована не всім курцям, і це дозволяє говорити про існування індивідуальної схильності до раку легенів. Така індивідуальна схильність, цілком ймовірно, пов'язана з поліморфізмом генів, продукти яких беруть участь у метаболізмі канцерогенів тютюнового диму [11].

Очевидне поєднання чинників спадковості (генний поліморфізм) і факторів навколишнього середовища (тютюновий дим) робить рак легені цікавою моделлю в вивченні індивідуальної онкологічної схильності. Цей факт передбачає існування генетичних факторів ризику. Вивчення механізмів кан-

цереогенезу встановило, що причиною злоякісної трансформації клітин є накопичення різноманітних мутацій, локалізованих, зокрема, в онкогенах і генах-супресорах. Неоднакова активність ферментів, які беруть участь в їх метаболізмі, визначається відмінностями на рівні генома. Онкогени кодують білки, які відіграють важливу роль в процесах позитивної регуляції клітинного ділення і диференціювання. Якщо їх експресія надлишкова або протікає в зміненому вигляді, то ці білки індуюють неконтрольовану проліферацію клітин. Гени-супресори або антионкогени відповідальні за синтез білків, які здійснюють негативний контроль клітинного поділу або індукцію апоптозу. Мутації в супресорних генах носять інактивуючий характер [12,13].

Інший механізм індивідуальної схильності до розвитку раку легені пов'язаний з поліморфізмом генів, продукти яких беруть участь у метаболізмі канцерогенів, в тому числі і тютюнового диму. До генів, які впливають на схильність до розвитку раку, в першу чергу відносяться гени ферментів сімейства цитохромів 450 (CYP). Ферменти I фази (P450) активізують проканцерогени (поліциклічні ароматичні вуглеводні (ПАВ), гетероциклічні аміни, афлатоксини, нітрозаміни і ін.) В-реактивні, тобто в канцерогенні речовини. Ферменти II фази інактивують і видаляють їх з організму. Активні метаболіти руйнуються в основному в результаті взаємодії з GST1 (ген GSTP1 кодує структуру ферменту системи детоксикації організму р-глутатіон S-трансферазу. Це один з головних ферментів 2 фази детоксикації ксенобіотиків і канцерогенів (лікарських препаратів, токсинів, важких металів, продуктів перекисного окислення ліпідів і ін.). Даний протеїн забезпечує перетворення активних метаболітів небезпечних для організму речовин, в неактивні водорозчинні форми, в зв'язку, з чим запобігає процесам руйнування ДНК. Це основний фермент, який забезпечує перетворення поліароматичних вуглеводнів сигаретного диму в не канцерогенні похідні). Стаціонарна концентрація активних метаболітів визначає можливість трансформації клітини і розвитку пухлини. Канцерогенний ефект – результат взаємодії метаболічних процесів, що ведуть до активації або детоксикації канцерогенних речовин [14,15].

Найбільш вивченими генами II фази P450 є сімейство GST і NAT. Високовідтворювані (стабільні) результати дослідження були отримані для поліморфізму генів NAT1 і NAT2 (Ряд біологічно активних молекул, які беруть участь в процесах знешкодження ліків і чужорідних речовин кодується як раз геном фермента NAT1-2 (читаємо як N-ацетилтрансфераза). На сьогоднішній день мінливість гена NAT2, що відповідає за процес ацетилювання визначає швидкість виникнення злоякісного новоутворення стінок сечового міхура і прямої кишки. Отримано непрямі дані зв'язку гена з раком легені – схильність до даної патології). Фактично в усіх дослідженнях, починаючи з першого, в якому був виявлений зв'язок між ризиком розвитку раку і швидкістю «ацетилювання», показаний достовірний зв'язок між алельними варіантами NAT1 і NAT2 і ризиком розвитку раку сечового міхура, раку

легені і пухлин верхніх дихальних шляхів і травних органів (ВДТО) [16,17].

Дуже важливо відзначити, що в цих роботах були досліджені великі вибірки хворих. Зокрема, в епідеміологічному дослідженні, результати якого представлені в роботі [18], були обстежені 2250 хворих на рак легені, 811 хворих на рак ВДТО і 2700 контрольних осіб. Проведено генотипування декількох груп генів I і II фаз метаболізму ксенобіотиків, з яких гени NAT1 і NAT2 виявилися найбільш значущими з точки зору їх впливу на ризик розвитку злоякісних пухлин. У цьому дослідженні було також виявлено вплив поліморфізму гена CYP1B1 (ізоформи цитохрому P450) на ризик розвитку раку легенів.

Нульовий генотип GSTM1 зустрічається 45-55% білого населення і пов'язаний з відсутністю ферменту, який детоксифікує і видаляє з організму людини канцерогенні речовини та інші ксенобіотики. Вплив поліморфізму GSTM і GSTT на ризик розвитку раку легенів і раку верхніх дихальних і травних органів (ВДТО) було показано вже в кінці минулого століття і підтверджено у подальших дослідженнях [19,20,21]. Ефект нульового генотипу був найбільш сильно виражений для плоскоклітинного і дрібноклітинного раку легенів і в меншій мірі для аденокарциноми. Виявлено зв'язок між поліморфізмом генів GSTM і GSTT і ризиком розвитку пухлин верхніх дихальних і травних органів (ВДТО). Мета аналіз 31-го дослідження методом випадок-контроль, який включав в себе 4635 випадків пухлин ВДПО і 5770 здорових контрольних осіб, показав, що у індивідів з нульовими генотипами GSTM1, GSTT1 і GSP1 відзначається невелике підвищення ризику розвитку раку цих органів. Однак зі збільшенням нульових генотипів GST було відзначено статистично достовірне підвищення ризику:  $p = 0,04$ . У індивідів з нульовими варіантами всіх трьох генів TGST – GSTM1, GSTT1 і GSP1 – ризик розвитку раку ВДТО був статистично достовірно підвищений [22,23].

Роль поліморфізму генів GSTM і NAT підтверджується і результатами епідеміологічного дослідження методом випадок-контроль раку сечового міхура, проведеного в Італії. Основними факторами ризику раку сечового міхура є куріння і як результат експозиція до поліциклічних ароматичних вуглеводнів (ПАВ) і професійна експозиція до ароматичних амінів. Відповідно, вивчення поліморфізму генів, що беруть участь у метаболізмі цих канцерогенних речовин, а саме NAT, CYP, GSTM і GSTT, представляє інтерес. Статистично достовірне підвищення ризику розвитку раку сечового міхура було відзначено у індивідів з нульовими генотипами GSTM1. Ефект цього поліморфізму був особливо високий в експозиції до поліциклічних ароматичних вуглеводнів (ПАВ) і експозиції до ароматичних амінів. У індивідів з варіантом NAT2, що повільно ацетилюється, також був підвищений ризик розвитку раку сечового міхура. Комбінація цього генотипу з експозицією до ароматичних амінів приводила до триразового збільшення ризику розвитку раку в сечовому міхурі [19,22].

З'явилися публікації, в яких досліджувався зв'язок між мутацією в гені CYP1B1 (ген, що забезпечує активність ароматази, яка відповідає за синтез естрогенів) і ризиком виникнення раку молочної залози і раку ендометрія. У ряді робіт було відзначено деяке підвищення ризику розвитку раку молочної залози, пов'язане з певним алельним варіантом в CYP1B1 у жінок з надмірною вагою [23,24]. Вивчення залежності між пухлинами ендометрію і рівнем рецепторів естрогенів показало, що мутація в CYP1B1 корелює з високим рівнем естроген-рецепторів і ризиком розвитку раку ендометрія. Низьку захворюваність на рак молочної залози в Японії деякі дослідники пояснюють тим, що у японок мутації в гені CYP1B1 зустрічаються набагато рідше, ніж у європейських жінок [25].

Ген CHEK2 (чекпойнткінази) є одним з компонентів системи проведення сигналів від пошкодженої ДНК до різних ефекторів. Продукт цього гена може зв'язуватися і активувати білок p53, а також інші білки. При вроджених мутаціях CHEK2 спостерігається збільшення ризику розвитку новоутворень. Наприклад, у частини хворих з синдромом Лі-Фраумені (синдром Лі-Фраумені відноситься до групи рідкісних спадкових захворювань і характеризується виникненням первинно-множинних злоякісних новоутворень, асоційованими з гермінальними мутаціями в гені TP53), які не мають мутацій в p53, виявлені термінальні мутації гена CHEK2. Це свідчить про ключову роль порушень сигнального шляху CHEK2-TP53, контролюючого реакції клітини на пошкодження ДНК. Однак вплив вроджених мутацій CHEK2 на канцерогенез, пов'язаний з курінням, виявився протилежним. Вплив поліморфізму гена CHEK2, зокрема ефекту гетерозиготного рідкісного генотипу A/G в порівнянні з поширеним гомозиготним генотипом A/A, на ризик розвитку раку легенів, раку нирки, пухлин верхніх дихальних і травних органів (ВДПО) (порожнини рота, глотки, стравоходу і гортані) було вивчено методом випадок-контроль в Росії, Польщі та інших країнах Центральної та Східної Європи [6,11,12,14]. Генотип A/G виявлено у 5% індивідів контрольної групи (всього 2934 людини). Однак частота розповсюдженості цього генотипу значно варіювала. Вона була найбільш високою в російській контрольній групі (7,6%) і низькою в румунській (3,2%). У індивідів, що мають генотип A/G, відзначалося виражене і статистично достовірне зниження ризику розвитку раку легенів (BP = 0,4, ДІ 0,3-0,6; де ОР – відносний ризик, ДІ – довірчий інтервал) і пухлин ВДПО (BP = 0,4, ДІ 0,3-0,7). У той же час у них був підвищений ризик розвитку раку нирки (BP = 1,4, ДІ 1,0-2,0). Статистично достовірне зниження ризику при наявності генотипу A/G проявляється виключно в групі курців, яких серед хворих на рак легенів, порожнини рота, глотки, гортані і стравоходу. Значне і статистично достовірне зниження ризику розвитку раку легенів і ВДПО було виявлено в російській (BP = 0,3, ДІ 0,1-0,6), польської (BP = 0,5, ДІ 0,3-0,9) і угорської популяціях (BP = 0,4, ДІ 0,1-1,0), але не в чеській і румунській популяціях [13,19,20].

З'явилися публікації, в яких досліджувався зв'язок між мутацією в гені CYP1B1 (ген CYP19 – відповідає за активність ароматази, гени CYP1B1, CYP1A2 та CYP1A4 відповідають за утворення метаболітів естрагенів – 16,2,4 – гідроксиестрагенів) і ризиком виникнення раку молочної залози і раку ендометрія. У ряді робіт було відзначено деяке підвищення ризику розвитку раку молочної залози, пов'язане з певним алельним варіантом в CYP1B1 у жінок з надмірною вагою [9,15]. Вивчення залежності між пухлинами ендометрію і рівнем рецепторів естрогенів показало, що мутація в CYP1B1 корелює з високим рівнем естроген-рецепторів і ризиком розвитку раку ендометрія. Низьку захворюваність на рак молочної залози в Японії деякі дослідники пояснюють тим, що у японок мутації в гені CYP1B1 зустрічаються набагато рідше, ніж у європейських жінок [24,26].

Виявлення мутацій в аналізованих генах має прогностичне значення для визначення ризику розвитку раку молочної залози і/або яєчників. Виявлення генного дефекту у клінічно здорових жінок дозволяє провести своєчасну діагностику в разі виникнення онкологічних захворювань молочної залози і/або яєчників і попередити їх тяжкі наслідки. Для пацієнток з уже підтвердженим онкологічним захворюванням дане дослідження дає можливість визначити його можливу спадкову природу.

Проведено визначення 10 найбільш частих мутацій в генах BRCA1, BRCA2, CHEK2 і NBN (для визначення алельних варіантів генів BRCA1 та BRCA2 людини – поліморфізми 185delAG, 4153delA, 5382insC, 617 delT) методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) в режимі реального часу в препаратах ДНК людини, отриманих із периферичної крові). Гени BRCA1 і BRCA2 кодують амінокислотні послідовності ядерних білків, які беруть участь в регуляції відновлення ДНК і ділення клітин. У інтактному (немутантному) стані обидва гена виступають в якості супресорів пухлини і забезпечують цілісність геному. Крім того, білкові продукти генів репресують транскрипційну функцію гена рецептора естрогенів, стримуючи, таким чином, надлишкову проліферацію клітин молочної залози та інших естроген-залежних органів, зокрема при статевому дозріванні і вагітності. Мутації в генах BRCA1 і BRCA2 призводять до підвищення рівня хромосомної нестабільності в клітинах, що може сприяти їх пухлинній трансформації. На сьогоднішній день відомо більше 1000 різних мутацій генів BRCA1 і BRCA2, пов'язаних з підвищенням ризику розвитку раку молочної залози, яєчників, передміхурової залози, кишечника, гортані, шкіри та ін. Для реалізації онкогенного ефекту достатньо, щоб мутація присутня хоча б в одному алелі. При виявленні мутації (й) в генах BRCA1 і BRCA2 у жінки ризик розвитку раку молочної залози і/або яєчників становить від 50 до 80% [21,27].

Ген CHEK2 (CHECKPOINT KINASE 2) кодує синтез білка-ферменту Чекпойнт-кінази 2. Білковий продукт гена CHEK2 бере участь в підтримці стабільності генома, контролює процеси клітинного ділення і репарації ДНК. Фермент активується у відповідь на



пошкодження молекули ДНК, блокуючи клітинний цикл у фазі G1 або запускаючи процес апоптозу, виступаючи в якості супрессора злаякісної трансформації клітин. Мутації гена CHEK2 призводять до синтезу неповноцінного укороченого білка і асоційовані з виникненням спадкових форм раку молочної залози.

Мутації гена CHEK2 є найбільш поширеними. Частота алеля 1100delC в європейській популяції становить 1,1-1,4%. Серед слов'янських пацієнток частота народження алеля 1100delC становить 2-5%. Ризик виникнення раку молочної залози у жінок-носіїв мутації 1100delC збільшується в 1,4-4,7 рази. Мутація IVS2 гена CHEK2 більш рідкісна, в порівнянні з с.1100delC, частіше зустрічається у представниць Білорусії, Польщі, Німеччини та Північної Америки. Алель IVS2 CHEK2 асоційований з виникненням онкологічної патології різної локалізації, найчастіше зустрічається у хворих на рак молочної залози. Мутації гена CHEK2 успадковуються по аутосомно-домінантним типом, передаються з покоління в покоління з вірогідністю 50%. Зустрічаються з однаковою частотою у чоловіків і жінок. Імовірність виникнення хвороби підвищується навіть при наявності однієї мутації в гетерозиготною форм [15,18].

Ген NBN кодує білок нібрін, який бере участь в регуляції клітинного циклу, грає важливу роль у відновленні ДНК. Мутація с.657del5 в гені NBN в гомозиготному стані асоційована з розвитком спадкового синдрому хромосомних поломок («Nijmegen breakage syndrome»). Гетерозиготне носійство мутацій NBN спостерігається переважно у слов'ян і асоційоване з підвищеним ризиком розвитку раку молочної залози. Частота народження мутації с.657del5 в слов'янської популяції становить 0,5-0,7% [27,28].

**Висновки.** Виявлення у осіб без онкологічної патології мутацій і поліморфізмів в генах, асоційованих з канцерогенезом, може переводити цих пацієнтів до групи підвищеного ризику розвитку захворювання. Необхідне подальше удосконалення методів діагностики поліморфізму генів, що, в свою чергу, послужить профілактикою розвитку онкологічної патології. Більшість пухлини з мутантним типом генів володіють агресивним перебігом і високим потенціалом до метастазування. З огляду на виявлений фенотипічний поліморфізм у різних пухлинах, лікувальні заходи доцільно проводити після оцінки фенотипу метастатичної пухлини.

### Література

1. Anisimov VN. Aging and carcinogenesis: the role of genetic and carcinogenic factors. Abstracts of the Russian Conference on Fundamental Oncology. M.: 2005. p. 4-5.
2. Baranov VS, Baranova EV, Ivashchenko IN. The human genome and the genes of «predisposition» (an introduction to predictive medicine). St. Petersburg: Intermedica; 2000. 272 p.
3. Belyavskaya VA, Takhauov RM, Freydin MB. Evaluation of the connection of polymorphisms of the p53 gene with the risk of development of malignant neoplasms in workers involved in radiation exposure. Siberian Oncological Journal. 2008;1:45-50.
4. Benhamou S. ERCC2/XPD gene polymorphisms and lung cancer: a HuGE review. American Journal of Epidemiology. 2005;161(1):1-14.
5. Bindra RS, Glazer PM. Genetic instability and the tumor microenvironment: towards the concept of microenvironmentinduced mutagenesis. Mutat Res 2005;569(1-2):75-85.
6. Cherdintseva NV, Sevostyanova NV, Fleming MV. Polymorphism of genes of glutathione-S-transferases in patients with lung cancer: connection with tumor progression. Molecular medicine. 2006;4:46-52.
7. Chissov VI, Aleksandrova LM, Butenko AV. Scientific bases and perspective directions of development of clinical oncology. Herald of the Health Ministry. 2010; 4: 68-71.
8. Denisov EV, Litvyakov NV, Staheeva MN. Mutations in the suppressor gene TP53 and their relationship to the clinical course of breast cancer. Siberian Oncological Journal. 2008;2(26):32-6.
9. Gervas PA, Smetannikova NA, Vasilieva MV. Polymorphism of the p53 gene-oncospator: age-sex characteristics in the risk of developing lung cancer. Siberian Oncological Journal. 2007;52:37-8.
10. Belyavskaya VA, Vardosanidze VK, Smirnova OYu. Genetic status of p53 in stomach cancer: somatic mutations and codon polymorphism 72. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2006;141(2):2005-8.
11. Han JY, Lee GK, Jang DH. Association of p53 codon 72 polymorphism and MDM2 SNP309 with clinical outcome of advanced non-small cell lung cancer. Cancer. 2008;113(9):799-807.
12. Guilford P, Hopkins J, Harraway J. E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. Nature. 1998;392:402-5.
13. Goldgar DE, Easton DF, Cannon-Albright LA, Skolnick MH. Systematic population-based assessment of cancer risk in first-degree relatives of cancer probands. J. Natl. Cancer Inst. 1994;86:1600-8.
14. Mansurova GN, Ivanina PV, Litvyakov NV. Chromosomal aberrations and polymorphism of excision repair genes in workers of SCC with oncological diseases. Siberian Oncological Journal. 2008;1:84-5.
15. Wang ZH, Miao XP, Tan W. Single nucleotide polymorphisms in XRCC1 and clinical response to platin-based chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. Ai Zheng. 2004;8:865-8.
16. Iacopetta BJ, Soong R, House AK, Hamelin R. Gastric carcinomas with microsatellite instability: clinical features and mutations to the TGF-beta type II receptor, IGFII receptor, and BAX genes. J. Pathol. 1999;187:428-32.
17. Yuan P, Miao XP, Zhang XM. Association of the responsiveness of advanced non-small cell lung cancer to platinum-based chemotherapy with p53 and p73 polymorphisms. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. 2006;2:107-10.
18. Imai K, Yamamoto H. Carcinogenesis and microsatellite instability: the interrelationship between genetics and epigenetics. Carcinogenesis. 2008;29(P):673-80.
19. Kopnin BP, Zaridze DG. Tumor Suppressors and Mutator Genes. Carcinogenesis. Moscow; 2004. 125 p.
20. Name EN. Molecular pathology of lung cancer: clinical aspects. Practical oncology. 2006;3:131-7.
21. Papadakis ED, Soultizis NB, Spandidos DA. Association of 53 codon 72 polymorphism with advanced lung cancer: the Arg allele is preferentially retained in tumours arising in Arg/Pro germline heterozygotes. British Journal of Cancer. 2002;87:1013-8.

22. Sullivan A, Syed N, Gasco M, Bergamaschi D, Trigiante G, Attard M, et al. Polymorphism in wildtype p53 modulates response to chemotherapy in vitro and in vivo. *Oncogene*. 2004;23(19):3328-37.
23. Vikhanskaya F, Siddique MM, Lee MK. Evaluation of the combined effect of p53 codon 72 polymorphism and hotspot mutations in response to anticancer drugs. *Clin. Cancer Res*. 2005;12:4348-56.
24. Wu X. Bladder cancer predisposition: a multigenic approach to DNA-repair and cell-cyclecontrol genes. *American Journal of Human Genetics*. 2006;3:464-79.
25. Xu Y, Yao L, Ouyang T. p53 Codon 72 Polymorphism Predicts the Pathologic Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Patients with Breast Cancer. *Clin. Cancer Res*. 2005;20:7328-33.
26. Seredina TA, Goreva OB, Talaban VO. Research of interrelation of polymorphism of genes of cytochromes P450C2 with efficiency of neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer. *Vestnik NSU. Series: Biology, clinical medicine*. 2008;6(30):19-24.
27. Novik AA, Kamilova TA, Tsygan VN. Introduction to the molecular biology of carcinogenesis. Moscow: GEOTAR-MED; 2004. 224 p.
28. Litvyakov NV, Freydn MB. Interrelation of gene polymorphism with the risk of development of malignant neoplasms under conditions of low-intensity radiation exposure, in: *Ecological Genetics of Man*. 2009;7(4):24-33.

### ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНІВ, ЯК ОДИН З ГЕНЕТИЧНИХ ФАКТОРІВ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕНЬ

**Чорнобай А. В., Чорнобай М. А., Мясоєдов С. Д., Сорокін Б. В.**

**Резюме.** На молекулярному рівні генетичний поліморфізм проявляється у вигляді невеликих відмінностей в нуклеотидних послідовностях ДНК, сумісних з нормальною функцією генома, але призводить до певних варіацій в структурі білків. Неоднакова активність ферментів, які беруть участь в їх метаболізмі, визначається відмінностями на рівні генома. Виявлено зв'язок між поліморфізмом генів GSTM і GSTT і ризиком розвитку пухлин верхніх дихальних і травних органів. Роль поліморфізму генів GSTM і NAT підтверджується і результатами епідеміологічного дослідження методом випадок-контроль раку сечового міхура. У ряді робіт було відзначено деяке підвищення ризику розвитку раку молочної залози, пов'язане з певним алельним варіантом в CYP1B1 у жінок з надмірною вагою. Ген CHEK2 (чекпойнткінази) є одним з компонентів системи проведення сигналів від пошкодженої ДНК до різних ефекторів. Продукт цього гена може зв'язувати і активувати білок p53, а також інші білки. При вроджених мутаціях CHEK2 спостерігається збільшення ризику розвитку новоутворень.

Гени BRCA1 і BRCA2 кодують амінокислотні послідовності ядерних білків, які беруть участь в регуляції відновлення ДНК і ділення клітин. У інтактному (немутантному) стані обидва гена виступають в якості супресорів пухлини і забезпечують цілісність геному. Для реалізації онкогенного ефекту достатньо, щоб мутація присутня хоча б в одному алелів. При виявленні мутації (й) в генах BRCA1 і BRCA2 у жінки ризик розвитку раку молочної залози і / або яєчників становить від 50 до 80%. Виявлення у осіб без онкологічної патології мутацій і поліморфізмів в генах, асоційованих з канцерогенезом, може переводити цих пацієнтів до групи підвищеного ризику розвитку захворювання.

**Ключові слова:** генетичний поліморфізм, рак легени, рак органів травлення, рак молочної залози.

### ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ, КАК ОДИН ИЗ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

**Чорнобай А. В., Чорнобай М. А., Мясоєдов С. Д., Сорокин Б. В.**

**Резюме.** На молекулярном уровне генетический полиморфизм проявляется в виде небольших различий в нуклеотидных последовательностях ДНК, совместимых с нормальной функцией генома, но приводит к определенным вариациям в структуре белков. Неодинаковая активность ферментов, участвующих в их метаболизме, определяется различиями на уровне генома. Выявлена связь между полиморфизмом генов GSTM и GSTT и риском развития опухолей верхних дыхательных и пищеварительных органов. Роль полиморфизма генов GSTM и NAT подтверждается и результатами эпидемиологического исследования методом случай-контроль рака мочевого пузыря. В ряде работ было отмечено некоторое повышение риска развития рака молочной железы, связанное с определенным аллельным вариантом в CYP1B1 у женщин с избыточным весом. Ген CHEK2 (чекпойнткиназы) является одним из компонентов системы проведения сигналов от поврежденной ДНК в различных эффекторов. Продукт этого гена может связывать и активировать белок p53, а также другие белки. При врожденных мутациях CHEK2 наблюдается увеличение риска развития новообразований.

Гены BRCA1 и BRCA2 кодируют аминокислотные последовательности ядерных белков, которые участвуют в регуляции восстановления ДНК и деления клеток. В интактном (немутантный) состоянии оба гена выступают в качестве супрессоров опухоли и обеспечивают целостность генома. Для реализации онкогенного эффекта достаточно, чтобы мутация присутствует хотя бы в одном аллелей. При обнаружении мутации (и) в генах BRCA1 и BRCA2 у женщины риск развития рака молочной железы и / или яичников составляет от 50 до 80%. Выявление у лиц без онкологической патологии мутаций и полиморфизмов в генах, ассоциированных с канцерогенезом, может переводить этих пациентов к группе повышенного риска развития заболевания.

**Ключевые слова:** генетический полиморфизм, рак легкого, рак органов пищеварительной, рак молочной железы.

### **POLYMORPHISM OF GENES AS A CAUSE OF GENETIC RISK FACTORS FOR MALIGNANT NEOPLASMS**

**Chornobai A., Chornobai M., Myasoedov S., Sorokin B.**

**Abstract.** At the molecular level, genetic polymorphism manifests itself in the form of small differences in nucleotide sequences of DNA compatible with the normal function of the genome, but leads to certain variations in the structure of proteins. The heterogeneous activity of enzymes involved in their metabolism is determined by differences in the genome level. The connection between GSTM and GSTT genes polymorphism and the risk of development of tumors of the upper respiratory and digestive organs was revealed. The role of polymorphism of GSTM and NAT genes is confirmed by the results of an epidemiological study by chance-control of bladder cancer. A number of studies have noted some increase in the risk of developing breast cancer associated with a certain allelic variant in CYP1B1 in overweight women. The SNEK2 gene (checkpoint kinase) is one of the components of the system of conducting signals from the damaged DNA to various effector. The product of this gene can bind and activate the p53 protein as well as other proteins. At congenital mutations of SNEK2 an increase in the risk of tumors is observed.

The BRCA1 and BRCA2 genes encode the amino acid sequences of nuclear proteins involved in the regulation of DNA repair and cell division. In the intact (non-mutated) state, both the gene act as suppressors of the tumor and provide the integrity of the genome. To realize the oncogenic effect it is sufficient that the mutation is present in at least one allele. In the detection of mutation (s) in the BRCA1 and BRCA2 genes in women, the risk of developing breast and / or ovarian cancer is between 50% and 80%. Detection of non-cancer patients with mutations and polymorphisms in genes associated with carcinogenesis can translate these patients into a group at an increased risk of developing the disease.

**Key words:** genetic polymorphism, lung cancer, carcinoma of the digestive system, breast cancer.

*Рецензент – проф. Шелешко П. Ф.*

*Стаття надійшла 24.03.2018 року*