

**ВПЛИВ ОДНОНУКЛЕОТИДНОГО ПОЛІМОРФІЗМУ T869C (rs1982073) ГЕНУ TGF-β1 НА РОЗВИТОК ДИФУЗНОГО ТИПУ ПУХЛИНИ У ХВОРИХ НА РАК ШЛУНКА**

\*Українська медична стоматологічна академія (м. Полтава)

\*\*Національна медична академія післядипломної освіти ім. 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.

**Вступ.** Трансформуючий фактор росту β (TGF-β) є біфункціональним цитокіном (різнонаправлені ефекти), який відіграє важливу роль у регулюванні великого діапазону різноманітних біологічних процесів, а саме у контролі таких клітинних функцій, як ріст, адгезія, міграція, апоптоз, проліферація, диференціація. TGF-β сприяє досягненню тканинного гомеостазу шляхом регулювання плюрипотентності та диференціювання стовбурових клітин, що обмежує або стимулює (в залежності від ізоформи) ріст епітелію, кровотворної та нервової тканин, сприяючи підвищенню толерантності імунної системи та пригнічує (стимулює) онкогенне прогресування передракових клітин [1].

TGF-β належить до суперсімейства, яке складається з 38 росткових і диференційних факторів та має 3 ізоформи: TGF-β1, TGF-β2 і TGF-β3 [2,3]. TGF-β1 є одним із найважливіших тканинних факторів, що пов'язаний з прогресуванням і метастазуванням пухлин за аутокринним механізмом, пригніченням імунітету, підсиленням ангиогенезу та деградацією позаклітинного матриксу. TGF-β1 відіграє важливу роль при різних типах рака людини. В окремих дослідженнях було показано, що підсилена експресія TGF-β1 пов'язана з прогресуванням та інвазивністю злоякісних новоутворень в тому числі і аденокарциноми шлунково-кишкового тракту людини [4,5,6,7].

У структурі гена TGF-β1 було описано вісім поліморфних варіантів, пов'язаних із односторонніми замінами (SNP) та один делеційно/інерційний поліморфізм (rs2317130, rs11466313, rs1800468, rs1800469, rs11466314, rs1800471, rs1800470 і rs1811466), які впливають на експресію TGF-β1. Деякі з поліморфних варіантів впливають на регуляцію транскрипції через порушення зв'язування факторів транскрипції, тоді як інші – перешкоджають синтезу білка [8].

Навіть при значному прогресі у вивченні TGF-β1, роль деяких поліморфних варіантів гену TGF-β1 при раку шлунка залишається спірною. Досліджено, що поліморфні варіанти rs1800470 та rs1800471 гену TGF-β1 не впливали на загальне виживання пацієнтів із аденокарциномою шлунка та не пов'язані з іншими клініко-патологічними особливостями, такими як статус *H. pylori*, палінням, стадією пухлини чи хірургічним лікуванням [9,10]. У опублікованих результа-

тах інших досліджень було виявлено, що -509T алель (rs1800469) та 869C алель (rs1800470) гену TGF-β1 значно підвищували ризик розвитку аденокарциноми кардії шлунка у жителів північного Китаю [11].

Враховуючи наведені дані та перспективність вивчення одностороннього поліморфного варіанту T869C (rs1982073) гену TGF-β1, **метою** нашого дослідження було визначення даного поліморфізму в якості генетичного прогностичного маркера розвитку раку шлунка (РШ) у жителів Полтави та Полтавської області, а також виявлення взаємозв'язку поліморфізму T869C (rs1982073) гену TGF-β1 з клініко-патогістологічними ознаками у хворих на РШ.

**Об'єкт і методи дослідження.** До групи спостереження увійшли 69 пацієнтів із раком шлунка. Група порівняння – 31 пацієнт, була сформована з осіб, у яких рак шлунка не був підтверджений. Всі досліджувані попередньо підписали інформовану згоду на участь у дослідженні і знаходились на обстеженні та лікуванні в Полтавському обласному клінічному онкодиспансері.

Для визначення поліморфного варіанту T869C гену TGF-β1 геномну ДНК виділяли з периферичної венозної крові, забір якої проводився натщесерце із кубітальної вени в стерильні вакутайнери зі стабілізатором (ЕДТА) за допомогою набору реагентів для виділення геномної ДНК з цільної крові «ДНК-екстра-1» (НБК «Синтол», Росія). Поліморфну ділянку T869C гену TGF-β1 ампліфікували за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з використанням специфічних олігонуклеотидних праймерів (НПО «СибЭнзим», Росія). Суміш для ПЛР об'ємом 25 мкл містила: 2,5 мкл 10-х буферу для ампліфікації; 2 мМ хлориду магнію; по 0,2 мМ кожного з dNTP; по 66 нг специфічних олігонуклеотидних праймерів; 2,5 од. акт. Таq-ДНК-полімерази («СибЭнзим», Росія); 20-50 нг геномної ДНК. У пробірці поверх суміші нашарували 25 мкл мінерального масла. Реакцію ампліфікації проводили на програмованому чотирьох каналному термостаті для проведення ПЛР-аналізу «Терцик» (ООО «ДНК-Технология», Росія). Програма ампліфікації розпочиналася початковою денатурацією, що здійснювалась при температурі 95°C впродовж 5 хвилин, та включала всього 35 циклів, які склалися з: денатурації при 95°C – 30 секунд; відпалу, що відбувався при температурі 62°C впродовж 45 секунд; елонгації ланцюга при 72°C – 60 секунд і завершувала програму фінальна елонгація при 72°C – 10 хвилини.

Для ідентифікації алелей гену TGF-β1 застосовували рестрикційний аналіз ампліконів із використанням ендонуклеази рестрикції *PvuII* («СибЭнзим»,

Росія) при температурі 37°C. Отримані продукти розщеплення поліморфної ділянки гену TGF-β1 виявляли за допомогою електрофорезу в 5% агарозному гелі (Agarose SFR, AMRESCO, США) в однократному TBE-буфері (50 мМ трис-Н<sub>3</sub>ВО<sub>3</sub> та 2 мМ ЕДТА, рН 8,0) протягом 1 години при напрузі 3-4 V на 1 см гелю. В якості маркеру молекулярної ваги ДНК використовували рBR322/Alu I (НПО «СибЭнзим», Росія). Гель фарбували етидіумом бромідом із наступною візуалізацією результатів в УФ-світлі.

Для статистичної обробки результатів використовували пакет програм Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Перевірку статистичної значимості відмінностей частотних показників проводили з розрахунком критерію χ<sup>2</sup> Пірсона з поправкою Йейтса на безперервність та точного теста Фішера. Розподіл генотипів перевіряли на відповідність рівноваги Харді-Вайнберга за допомогою критерію χ<sup>2</sup>. Обчислювали відношення шансів (ВШ) із визначенням 95% довірчого інтервалу (ДІ) для порівняння частот варіантів в незв'язаних групах. Відмінності між групами вважали статистично достовірними при p < 0,05.

**Результати дослідження та їх обговорення.** В таблиці 1 наведена частота генотипів поліморфізму T869C гену TGF-β1 для групи пацієнтів з РШ та групи порівняння. Частоти генотипів ТТ, СТ та СС поліморфізму T869C гену TGF-β1 для групи пацієнтів з РШ статистично значимо не відрізнялись від частот даних генотипів серед осіб групи порівняння (χ<sup>2</sup>=0,54, p=0,76). Значення відношення шансів для генотипів ТТ та СТ наближались до 1,0 та складали 0,93 та 0,85, відповідно, що свідчить про відсутність вірогідних асоціацій даних генотипів з розвитком РШ. Для генотипу СС значення відношення шансів дорівнювало 1,57 при довірчому інтервалі 0,47 – 5,26, що також свідчить про відсутність вірогідності розвитку даного захворювання при гомозиготному варіанті генотипу поліморфізму T869C гену TGF-β1 за алеллю С.

В групі пацієнтів з РШ та в групі порівняння розподіл генотипів відповідав теоретично очікуваному при рівновазі Харді-Вайнберга (χ<sup>2</sup>=0,06, p=0,81 та χ<sup>2</sup>=0,60, p=0,44, відповідно), що дало змогу проаналізувати частоти алелей Т та С поліморфізму T869C гену TGF-β1 в обох групах, що наведено в таблиці 2.

Як видно в таблиці 2, частота алелю Т в групі пацієнтів з РШ складала 55,8%, частота алелю ТС– 44,2%. У групі порівняння частоти алелей Т і С складали 59,7% та 40,3%, відповідно.

Загалом, не спостерігалось вірогідних змін, при аналізі частот алелей Т та С, між групою порівняння та групою пацієнтів з РШ (χ<sup>2</sup>=0,26, p=0,61).

Розрахунок відношення шансів для носіїв алелю С та алелю Т групи пацієнтів з РШ відносно групи порівняння не показали вірогідних асоціацій наявності ні алелю С, ні алелю Т з розвитком раку шлунка (табл. 2).

На наступному етапі досліджень було проаналізовано зв'язок між клініко-патогістологічними озна-

**Таблиця 1 – Частота генотипів поліморфізму T869C гену TGF-β1 за алеллю С серед пацієнтів з РШ та осіб групи порівняння**

Генотипи	Пацієнти з РШ	Група порівняння	χ <sup>2</sup>	p	ВШ	
	n=69	n=31			знач.	ДІ
ТТ	0,304	0,323	0,54	0,76	0,92	0,37 – 2.28
СТ	0,507	0,548			0,85	0,36 – 1.98
СС	0,188	0,129			1,57	0,47 – 5,26

**Таблиця 2 – Частота алелей Т та С поліморфізму T869C гену TGF-β1 серед пацієнтів з РШ та осіб групи порівняння**

Генотипи	Пацієнти з РШ	Група порівняння	χ <sup>2</sup>	p	ВШ	
	n=69	n=31			знач.	ДІ
Т	0,558	0,597	0,26	0,61	0,85	0,46 – 1.57
С	0,442	0,403			1,17	0,64 – 2.15

ками та частотами генотипу поліморфізму T869C гену TGFβ1 у 69 пацієнтів з РШ. В групу факторів, що аналізувалися ввійшли: гістологічний тип пухлин: кишковий та дифузний, стадія розвитку РШ, стать та вік пацієнтів з РШ (табл. 3).

Наведені в таблиці 3 дані свідчать, що за гістологічним типом пухлин кишковий зустрічався у 23,2% пацієнтів з генотипом ТТ, у 33,3% та 5,8% пацієнтів з генотипами СТ та СС, відповідно. На відміну від кишкового типу, дифузний тип пухлини навпаки вірогідно частіше зустрічався у пацієнтів з генотипом СС та СТ: у 13%, 17,4%, відповідно, ніж з генотипом ТТ – 7,3% пацієнтів (p=0,023). Взаємозв'язок між стадією розвитку пухлини, а також статтю і віком пацієнтів з РШ та частотами генотипів поліморфізму T869C гену TGF-β1, не мав вірогідного значення, хоча чоловіки з гомозиготним генотипом СС (n=9) серед пацієнтів з РШ зустрічались в 2,25 рази частіше, ніж жінки з даним генотипом (n=4).

Отримані дані підтверджуються розрахунком відношення шансів між пацієнтами з гомозиготним генотипом СС та пацієнтами з гетерозиготним та гомозиготним генотипами СТ та ТТ, відповідно, та клініко-патогістологічними ознаками РШ (табл. 4).

Розраховане значення відношення шансів для пацієнтів з генотипом СС та пацієнтів з генотипами СТ та ТТ для пацієнтів з кишковим типом пухлин становило 0,103, а для пацієнтів з дифузним типом пухлин 0,529 при ВШ=5,16; 95% ДІ 1,39-19,09; χ<sup>2</sup> = 5,235, p=0,023. Для ознаки за стадією розвитку пухлин та віком і статтю пацієнтів відношення шансів з генотипами поліморфізму T869C гену TGF-β1 не мали вірогідного значення.

За аналізом отриманих результатів не встановлено вірогідних відмін між частотами генотипів поліморфізму T869C гену TGF-β1 між пацієнтами з РШ та особами групи порівняння, що співпадає з даними дослідження R. Mahajan, E.M. El-Omar, J. Lissowska et al., (2008), в якому не виявлено суттєвих зв'язків між поліморфізмом TGF-β1 і ризиком розвитку раку шлунка в Польській популяції [12]. Відсутність прогностичного значення окремого поліморфізму гену TGF-β1 для розвитку раку шлунка може бути пов'язано з тим, що

**Таблиця 3 – Зв'язок між клініко-патогістологічними ознаками та частотами генотипу поліморфізму T869C гену TGF-β1 у 69 пацієнтів з РШ**

Фактори	Частоти генотипів			p
	ТТ (%)	СТ (%)	СС (%)	
Гістологічний тип пухлин				
кишковий	16	23	4	0,025
дифузний	5	12	9	
Стадія				
II	2	3	1	>0,05
IIIA	4	9	2	
IIIB	8	8	3	
IVA	7	15	2	
Стать				
чоловіки	13	21	9	0,842
жінки	8	14	4	
Вік				
≤60	10	21	6	0,558
>60	11	14	7	

**Таблиця 4 – Відношення шансів між генотипами поліморфізму T869C гену TGF-β1 та клініко-патогістологічними ознаками у 69 пацієнтів з раком шлунка**

Фактори	Частоти генотипів		Відношення шансів			χ <sup>2</sup>	p
	ТТ+СТ	СС	знач	ВШ	ДІ		
Гістологічний тип пухлин							
кишковий	39	4	0,103				
дифузний	17	9	0,529	5,16	1,39-19,09	5,235	0,023
Стадія							
II	5	1	0,2				
IIIA	13	5	0,385	1,92	0,18-20,82	0,00	1,0
IIIB	16	5	0,313	1,56	0,15-16,72	0,03	0,85
IVA	24	2	0,083	0,42	0,03-5,54	0,009	0,923
Стать							
чоловіки	34	9	0,182				
жінки	22	4	0,088	2,06	0,42-10,11	0,064	0,801
Вік							
≤60	37	6	0,16				
>60	25	7	0,28	0,579	0,17-1,93	0,346	0,557

TGFB1 C-509T і TGFB1 Leu10Pro знаходяться в високому нерівноважному зчепленні ( $D'=0,86$ ) [13], а також знаходженням поліморфізму с.+29C>T (rs1800470), котрий також ідентифікують як +869C>T (Pro10Leu) та поліморфізму с.+74G (rs1800471), котрий ідентифікують як +915G>C, які розташовані в сигнально пептидній послідовності гену TGF-β1. Цей факт потребує необхідності вивчення гаплотипних варіантів даних поліморфізмів, а тобто скупчення алелів, наявних у локусі, які успадковуються разом. Проста асоціація між одним поліморфізмом та хворобою може не виправдати ці поліморфізми, як біомаркерів хвороби, оскільки на продукцію TGF-β1 впливають різні поліморфізми гену TGF-β1. Отже, аналіз гаплотипу може бути більш надійним методом виявлення асоціації між однонуклеотидними поліморфізмами та сприйнятливостю до хвороб [14].

Так було показано, що суб'єкти з обома варіантами генотипів TGFB1 C-509T і TGFB2 G-875A були пов'язані зі значним (на 56%) зниженням ризику раку шлунка [15]. При вивченні поліморфізмів TGFβ1

-509C/T і TGFβR2 -875A/G встановлена їх роль у сприянні зниженню ризику раку шлунка. Поліморфізм TGFβ1 – 509 впливає на певні підтипи раку шлунка відповідно клініко-патологічним параметрам. Комбінація алелей TGF-β1 -509C і TGF-β R2 -875A забезпечує подальше зниження ризику раку шлунка [16].

В той же час в нашому дослідженні продемонстровано зв'язок поліморфізму T869C гену TGF-β1 з окремими клініко-патогістологічними ознаками розвитку РШ. Показано, що розвиток у пацієнтів з РШ з гомозиготним генотипом СС дифузного типу пухлин зустрічається в 5 разів частіше ніж у пацієнтів з гомозиготним генотипом ТТ та гетерозиготним генотипом СТ поліморфізму T869C гену TGF-β1. Імовірно, даний факт, може бути пов'язаним з підвищенням рівня експресії TGF-β1 при розвитку раку шлунка. В дослідженнях W. Guo et al. (2011) встановлено, що рівень плазматичного TGF-β1 при аденокарциномі шлунка (АКШ) був вірогідно вищим у пацієнтів з 869CC генотипом в порівнянні з пацієнтами з ТТ генотипом. Спостерігалась підвищена експресія TGF-β1 у пацієнтів з АКШ з генотипами СТ та СС в порівнянні з пацієнтами, що мали генотип 869TT [17].

Було показано, що підсилення експресії TGF-β1 пов'язано з прогресуванням та інвазивністю шлункової аденокарциноми (ШАК) [18]. Блокада сигнальних шляхів TGF-β або TGF-β була запропонована в якості потенціальної терапії для запобігання проникнення клітин ШАК та їх метастазування [18].

**Висновки.** Таким чином, в нашому дослідженні вперше вивчено розподіл поліморфізму T869C гену TGF-β1 у пацієнтів з раком шлунка та осіб без діагностованого раку шлунка у популяції Полтавської області. Встановлені частоти генотипів у осіб без раку шлунка, що склали ТТ – 0,323, СТ – 0,548, СС – 0,129, та алелей Т – 0,597, С – 0,403. У пацієнтів із наявністю РШ частота генотипів та алелей гену TGF-β1 значно не відрізнялись від осіб без розвитку раку шлунка: ТТ – 0,304, СТ – 0,507, СС – 0,188 %; Т – 0,558 %, С – 0,442. Також встановлено, що у хворих на рак шлунка, які є носіями гомозиготного варіанту СС поліморфізму T869C гену TGF-β1 розвивається дифузний тип пухлини з більш несприятливим перебігом хвороби.

**Перспективи подальших досліджень.** Зважаючи на отримані результати доцільно продовжити дослідження в напрямку виявлення можливого зв'язку між поліморфізмом T869C гену TGF-β1 та проліферативною активністю (Ki-67), а також експресією проапоптичних білків p53 та bcl-2 в пухлинах РШ. В свою чергу клінічно це буде визначатись безрецидивним виживанням пацієнтів та відповіддю на медикаментозне (поліхіміотерапія) лікування поширеного рака шлунка.

## Література

1. Macias MJ, Martin-Malpartida P, Massague J. Structural determinants of Smad function in TGF- $\beta$  signaling. *Trends in Biochemical Sciences*. 2015;40(6):296-8.
2. Robertson IB, Rifkin DB. Unchaining the beast; insights from structural and evolutionary studies on TGF $\beta$  secretion, sequestration, and activation. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2013;24:355-72.
3. Averbakh MM, Panova LV, Hubkyna MF, Horelova LA. Soderzhanye YL-21 y transformyruishcheho faktora rosta –  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) v syvorotke detei y podrostkov, bolnykh razlychnymy formamy lehochnoho tuberkuleza. *International journal of applied and fundamental research*. 2015;5:42-5. [in Russian].
4. Robson H, Anderson E, James RD, Schofield PF. Transforming growth factor beta 1 expression in human colorectal tumours: an independent prognostic marker in a subgroup of poor prognosis patients. *British Journal of Cancer*. 2006;74:753.
5. Mari'a Asuncio'n Garcı'a-Gonza'lez, David Nicola' s-Pe' rez, Angel Lanas. Prognostic Role of Host Cyclooxygenase and Cytokine Genotypes in a Caucasian Cohort of Patients with Gastric Adenocarcinoma. *Plos One*. 2012;7:11.
6. Shevchenko VE, Briukhovetskyi YS, Nykyforova NZ. Transformyruishchy faktor rosta beta-1 v onkoheneze adenokartsynomy lehkoho cheloveka. *Uspekhy molekuliarnoi onkologyy*. 2017;3:67-4. [in Russian].
7. Babishkyna NN, Vtorushyn SV, Dronova TA, Krakhmal NV, Zavialova MV, Cherdyntseva NV. Rol retseptora transformyruishcheho faktora rosta  $\beta$ 1 v prohressyrovanyy liumynalnoho podtypa raka molochnoi zhelezy. *Sybyrskiy onkologicheskyi zhurnal*. 2017;2:27-5. [in Russian].
8. Maehara Y, Kakej Y, Kabashima A. Role of transforming growth factor-beta 1 in invasion and metastasis in gastric carcinoma. *J. Clin. Oncol*. 1999;17(17):607-14.
9. Hawinkels LJ, Verspaget HW, van Duijn WBr. Tissue level, activation and cellular localisation of TGF-beta1 and association with survival in gastric cancer patients. *J. Cancer*. 2007;1(97):398-404.
10. Mahajan R, El-Omar EM, Lissowska J. Genetic Variants in T Helper Cell Type 1, 2 and 3 Pathways and Gastric Cancer Risk in a Polish Population. *Jpn J Clin Oncol*. 2008;38(9):626-33.
11. Zhou Y, Jin GF, Jiang GJ. Correlations of polymorphisms of TGF-B1 and TGF-BR2 genes to genetic susceptibility to gastric cancer. 2007;26(6):581-5.
12. Martelossi Cebinelli GC, Paiva Trugilo K, Badaró Garcia S, Brajão de Oliveira K. TGF- $\beta$ 1 functional polymorphisms: a review. *European Cytokine Network*. 2016;27(4):81-9.
13. Jin G, Wang L, Chen W. Variant alleles of TGF $\beta$ 1 and TGF $\beta$ 2 are associated with a decreased risk of gastric cancer in a Chinese population. *Int J Cancer*. 2007;120(6):1330-5.
14. Lixia Xu, Zhirong Zeng, Bin Chen. Association between the TGF $\beta$ 1-509C/T and TGF $\beta$ 2-875A/G polymorphisms and gastric cancer: a case-control study. *Oncol Lett*. 2011;2(2):371-7.
15. Guo W, Dong Z, GuoY. Polymorphisms of transforming growth factor-b1 associated with increased risk of gastric cardia adenocarcinoma in north China. *International journal of immunogenetics*. 2011;38:215-24.
16. Maehara Y, Kakeji Y, Kabashima A, Emi Y, Watanabe A. Role of transforming growth factor-beta 1 in invasion and metastasis in gastric carcinoma. *J Clin Oncol*. 1999;17:607-14.
17. Hawinkels LJ, Verspaget HW, van Duijn W, van der Zon JM, Zuidwijk K. Tissue level, activation and cellular localisation of TGF-beta1 and association with survival in gastric cancer patients. *Br J Cancer*. 2007;97:398-404.
18. Wang KS, Hu ZL, Li JH, Xiao DS, Wen JF. Enhancement of metastatic and invasive capacity of gastric cancer cells by transforming growth factor-beta1. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2006;38:179-86.

### ВПЛИВ ОДНОНУКЛЕОТИДНОГО ПОЛІМОРФІЗМУ Т869С (rs1982073) ГЕНУ TGF- $\beta$ 1 НА РОЗВИТОК ДИФУЗНОГО ТИПУ ПУХЛИНИ У ХВОРИХ НА РАК ШЛУНКА

Чорнобай А. В., Чорнобай М. А., Шликова О. А., Измайлова О. В.

**Резюме.** Трансформуючий фактор росту  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) є біфункціональним цитокином, що пригнічує (стимулює) онкогенне прогресування передракових клітин. Експресія TGF- $\beta$ 1 пов'язана з прогресуванням та інвазивністю злоякісних новоутворень в тому числі і аденокарциноми шлунково-кишкового тракту людини. 869С алель гену TGF- $\beta$ 1 значно підвищує ризик розвитку аденокарциноми кардії шлунка. Досліджено поліморфний варіант Т869С гену TGF- $\beta$ 1 у 69 пацієнтів із раком шлунка (РШ) та у 31 особи без РШ у популяції Полтавської області. Для визначення поліморфного варіанту Т869С гену TGF- $\beta$ 1 геномну ДНК виділяли з периферичної венозної крові. Поліморфну ділянку Т869С гену TGF- $\beta$ 1 ампліфікували за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з використанням специфічних олігонуклеотидних праймерів. Встановлені частоти генотипів у осіб без раку шлунка, що склали ТТ – 0,323, СТ – 0,548, СС – 0,129, та алелей Т – 0,597, С – 0,403. У пацієнтів із наявністю РШ частота генотипів та алелей гену TGF- $\beta$ 1 значно не відрізнялись від осіб без розвитку раку шлунка: ТТ – 0,304, СТ – 0,507, СС – 0,188 %; Т – 0,558 %, С – 0,442. Розраховане значення відношення шансів для пацієнтів з генотипом СС та пацієнтів з генотипами СТ та ТТ для пацієнтів з кишковим типом пухлин становило 0,103, а для пацієнтів з дифузним типом пухлин 0,529 при ВШ=5,16; 95% ДІ 1,39-19,09;  $\chi^2 = 5,235$ ,  $p=0,023$ . Для ознаки за стадією розвитку пухлин та віком і статтю пацієнтів відношення шансів з генотипами поліморфізму Т869С гену TGF- $\beta$ 1 не мали вірогідного значення.

За аналізом отриманих результатів не встановлено вірогідних відмін між частотами генотипів поліморфізму Т869С гену TGF- $\beta$ 1 між пацієнтами з РШ та особами групи порівняння. Також встановлено, що у хворих на рак шлунка, які є носіями гомозиготного варіанту СС поліморфізму Т869С гену TGF- $\beta$ 1 розвивається дифузний тип пухлини з більш несприятливим перебігом хвороби.

**Ключові слова:** рак шлунка, трансформуючий фактор росту, поліморфізм Т869С гену TGF- $\beta$ 1.

### ВЛИЯНИЕ ОДНОНУКЛЕОТИДНОГО ПОЛИМОРФИЗМА Т869С (rs1982073) ГЕНА TGF- $\beta$ 1 НА РАЗВИТИЕ ДИФУЗНОГО ТИПА ОПУХОЛИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА

Чорнобай А. В., Чорнобай М. А., Шликова О. А., Измайлова О. В.

**Резюме.** Трансформирующий фактор роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) является бифункциональным цитокином, который подавляет (стимулирует) онкогенные прогрессирования предраковых клеток. Экспрессия TGF- $\beta$ 1 связана с прогрессированием и инвазивностью злокачественных новообразований в том числе и аденокарциномы желудочно-кишечного тракта человека. 869С алель гена TGF- $\beta$ 1 значительно повышает риск развития аденокарциномы кардии желудка. Исследован полиморфный вариант Т869С гена TGF- $\beta$ 1 у 69 пациентов с раком

желудка (РЖ) и у 31 человека без РЖ в популяции Полтавской области. Для определения полиморфного варианта T869C гена TGF- $\beta$ 1 геномную ДНК выделяли из периферической венозной крови. Полиморфный участок T869C гена TGF- $\beta$ 1 амплифицировали с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием специфических олигонуклеотидных праймеров. Установленные частоты генотипов у лиц без рака желудка, составляли ТТ – 0,323, СТ – 0,548, СС – 0,129, и аллелей Т – 0,597, С – 0,403. У пациентов с наличием РЖ частота генотипов и аллелей гена гена TGF- $\beta$ 1 значительно не отличались от лиц без развития рака желудка: ТТ – 0,304, СТ – 0,507, СС – 0,188%; Т – 0,558%, С – 0,442. Рассчитанное значение отношения шансов для пациентов с генотипом СС и пациентов с генотипами СТ и ТТ для пациентов с кишечным типом опухолей составило 0,103, а для пациентов с диффузным типом опухолей 0,529 при ОШ = 5,16; 95% ДИ 1,39-19,09;  $\chi^2 = 5,235$ ,  $p = 0,023$ . Для признака по стадии развития опухолей, возрасту и полу пациентов отношение шансов с генотипами полиморфизма T869C гена TGF- $\beta$ 1 не имели возможного значения.

По анализу полученных результатов не установлено достоверных различий между частотами генотипов полиморфизма T869C гена TGF- $\beta$ 1 между пациентами с РЖ и лицами группы сравнения. Также установлено, что у больных раком желудка, которые являются носителями гомозиготного варианта СС полиморфизма T869C гена TGF- $\beta$ 1 развивается диффузный тип опухоли с более неблагоприятным течением болезни.

**Ключевые слова:** рак желудка, трансформирующий фактор роста, полиморфизм T869C гена TGF- $\beta$ 1.

### INFLUENCE OF T869C (rs1982073) SINGLE-NUCLEOTIDE POLYMORPHISM OF TGF- $\beta$ 1 GENE ON THE DEVELOPMENT OF DIFFUSE TUMOR TYPE IN PATIENTS WITH GASTRIC CANCER

Chornobai A. V., Chornobai M. A., Shlykova O. A., Izmailova O. V.

**Abstract.** Transforming growth factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) is a bifunctional cytokine that inhibits (stimulates) the oncogenic progression of precancerous cells. Expression of TGF- $\beta$ 1 is associated with the progression and invasiveness of malignancies, including human gastrointestinal adenocarcinoma. The 869C allele of the TGF- $\beta$ 1 gene significantly increases the risk of gastric cardiac adenocarcinoma. The polymorphic variant T869C of the TGF- $\beta$ 1 gene was studied in 69 patients with gastric cancer and in 31 non-gastric cancer patients in the population of Poltava region. To determine polymorphic variant T869C gene TGF- $\beta$ 1 genomic DNA was isolated from peripheral venous blood. The T869C polymorphic region of the TGF- $\beta$ 1 gene was amplified by polymerase chain reaction (PCR) using specific oligonucleotide primers. Genotype frequencies were established in individuals without gastric cancer, which comprised ТТ – 0.323, СТ – 0.548, СС – 0.129, and alleles Т – 0.597, С – 0.403. In patients with gastric cancer, the frequency of genotypes and alleles of the TGF- $\beta$ 1 gene was not significantly different from individuals without development of gastric cancer: ТТ – 0.304, СТ – 0.507, СС – 0.188%; Т – 0.558%, С – 0.442. The calculated odds ratio for patients with СС genotype and patients with СТ and ТТ genotype for patients with intestinal tumor type was 0.103, and for patients with diffuse tumor type 0.529 at HV = 5.16; 95% CI 1.39-19.09;  $\chi^2 = 5.235$ ,  $p = 0.023$ . On the basis of the stage of tumor development and the age and sex of patients, the odds ratio with the T869C polymorphism genotypes of the TGF- $\beta$ 1 gene was not significant. According to the analysis of the obtained results, no significant differences were found between the frequencies of the T869C polymorphism genotypes of the TGF- $\beta$ 1 gene between patients with PC and the comparison group. It was also found that patients with gastric cancer who are carriers of the homozygous variant of the SS T869C polymorphism of the TGF- $\beta$ 1 gene develop a diffuse type of tumor with a more unfavorable course of the disease.

**Key words:** gastric cancer, transforming growth factor, T869C polymorphism of TGF- $\beta$ 1 gene.

*Рецензент – проф. Шелешко П. В.*

*Стаття надійшла 26.08.2019 року*

DOI 10.29254/2077-4214-2019-3-152-218-222

УДК 612.161:612.172:612.216

*Шейко Н. І.*

### ХАРАКТЕРИСТИКА ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ АВТОНОМНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ МОЛОДИХ ОСІБ ПІСЛЯ КУРСУ ДИХАЛЬНОЇ ГІМНАСТИКИ ЙОГА

ДВНЗ «Ужгородський національний університет» (м. Ужгород)

[n.molanich@gmail.com](mailto:n.molanich@gmail.com)

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Робота виконана в рамках наукової тематики кафедри фундаментальних медичних дисциплін медичного факультету № 2: «Функціональний стан вегетативних систем в залежності від співвідношення жирової та м'язової тканини в нормі і при патології» (№ державної реєстрації: 0118U000713).

**Вступ.** З метою зміцнення здоров'я популяції найбільш перспективним та актуальним в умовах сучасності є напрям, що базується на оцінці рівня здоров'я з позиції теорії адаптації [1,2,3]. Науково доведено, що фізіологічний і психологічний стрес порушує вегетативну рівновагу, а тривалий вегетативний дис-

баланс асоціюється з широким спектром соматичних і психічних захворювань. В численних фізіологічних дослідженнях доведена можливість використання змін комплексу функціональних показників серцево-судинної системи як індикатора реакцій адаптації цілісного організму та прогностичного маркера виникнення захворювань [4,5,6]. Варіабельність серцевого ритму (ВСР) є високоінформативним неінвазивним методом дослідження не тільки функціонального стану серцево-судинної системи, але і інтегративної регуляторної діяльності автономної нервової системи (АНС). На думку багатьох авторів велика ВСР асоціюється із зростанням адаптаційного потенціалу