

УДК 616.33-006.6-06-085.277-085.841.114-039.75

МИКОЛА ВІЛЄНОВИЧ КРАСНОСЕЛЬСЬКИЙ,
ОЛЕКСІЙ ВОЛОДИМИРОВИЧ МОВЧАН, ІГОР МИКОЛАЙОВИЧ ПОНОМАРЬОВ

ДУ «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва НАМН України», Харків

ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕЯКИХ БІОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ КАНЦЕРОГЕНЕЗУ В РОЗВИТКУ РАКУ ШЛУНКА

Мета роботи — можливість підвищити ефективність комплексного лікування хворих на рак шлунка шляхом індивідуалізації на підставі визначення особливостей показників канцерогенезу злоякісного процесу.

Матеріали та методи. Обстежено 80 хворих на РШ, яким визначалась МСН за локусами ВАТ 25; ВАТ 26, індекс проліферації Ki-67 та мутація гена p53.

Було вивчено частоту зустрічальності «дикого» та мутантного варіантів гена p53 за рівнем експресії відповідного білка залежно від стану генів стабільності ВАТ 25 та ВАТ 26. З метою оцінки проліферативного потенціалу клітин при раку шлунка в пухлинній тканині було вивчено експресію Ki-67 залежно від наявності нестабільності мікросателітів локусів ВАТ 25 та ВАТ 26. Рівень проліферативної активності при раку шлунка був оцінений також залежно від наявності мутації p53.

Результати. За наявності в пухлинних клітинах МСН за локусом ВАТ 25 в більшості випадків спостерігали «дикий» варіант гена p53. За відсутності МСН за зазначеним локусом мутацію p53 спостерігали значно частіше. Мутація p53 спостерігалась лише за відсутньої МСН. При порівнянні показників відмінностей двох вибірок встановлено, що за відсутності МСН за ВАТ 26 співвідношення між відсутністю мутації p53 та її наявністю вірогідно ($p < 0,05$) відрізнялось від співвідношення за умови наявної нестабільності. Отже, можна стверджувати, що при раку шлунка, мутація гена p53 спостерігається переважно в пухлинах з відсутньою МСН за локусами ВАТ 25 та 26.

Висновки. Доведено, що наведені дані можна розглядати як підтвердження багатобічності генетичних порушень у канцерогенезі. У пухлинах зі збереженою функцією генів стабільності, тобто за можливості відновлення хромосомних поломок, виникнення та проліферація злоякісних клітин пов'язані з порушенням апоптозу в критичних точках процесу поділу клітини. В описаному випадку це реалізується завдяки неспроможності мутантної форми гена p53 синтезувати потрібну четвертинну конфігурацію відповідного білка з подальшою неспроможністю останнього зупиняти процес реплікації ДНК.

Встановлено, що, вочевидь, мутація гена основного контролю призводить до втрати контролю за ДНК та може сприяти лише виникненню злоякісної клітини, а подальша втрата рівня диференціювання клітин ймовірно обумовлена вже іншими чинниками.

Виявлено, що проліферативна активність пухлинних клітин при раку шлунка мала чіткий зв'язок із нестабільністю мікросателітів за обома дослідженими локусами хромосом.

Ключові слова: рак шлунка, шляхи канцерогенезу, варіабельність зустрічальності факторів розвитку раку шлунка.

Мета роботи — можливість підвищити ефективність комплексного лікування хворих на рак шлунка шляхом індивідуалізації на підставі визначення особливостей показників канцерогенезу злоякісного процесу.

Рак шлунка (РШ) розвивається внаслідок сукупності активації онкогенів та інактивації супресорних генів. Багато генетичних порушень (ампліфікація й/або гіперекспресія генів EGFR (HER1) і HER2 (ERBB2), мутації в гені p53 є відносно неспецифічними для цього виду раку, тобто виявляються в багатьох інших пухлинах людини. Водночас деякі онкогени, наприклад гени K-sam (FGFR2) і CDH1, згадуються

переважно в контексті канцерогенезу саме раку шлунка. РШ представляється одним із декількох винятків: активація HER2 відзначається приблизно в 10–15 % злоякісних новоутворів цього органа та корелює з агресивним перебігом захворювання [1–3]. Подібне спостереження виявилось підставою для клінічних випробувань специфічних гуманізованих HER2-специфічних антитіл — препарату «Герцептин». Припускається, що герцептин може поліпшити результати лікування хворих на HER2-позитивну форму раку шлунка. Найважливішим антионкогеном чи геном-супресором росту пухлини є ген, що кодує білок p53. Ген p53 кодує нуклеарний фосфопротеїн, а також є одним із генів іморталізації. Продукт гена p53 бере участь у розпізнаванні хімічних ушкоджень ДНК. Білок p53

© М. В. Красносельський, О. В. Мовчан,
І. М. Пономарьов, 2020

бере участь у переході клітини, що перебуває у стані спокою, до проліферації, здійснює негативну регуляцію розмноження клітин у випадку порушення структури ДНК. Аномалії гена p53 — один із факторів незупинної пухлинної прогресії, що веде до виникнення та відбору все більш агресивних пухлинних клонів клітин [3–5; 9]. У карциномах шлунка ген p53 піддається інактивації завдяки мікромутаціям, а також внаслідок делеції відповідного локусу хромосоми 17 [6].

Мікросателітна нестабільність (МСН) часто призводить до додаткових генетичних змін і втрати алелей через мутацію зі зсувом у кодуванні повторюваних послідовностей генів, які беруть участь у регуляції росту клітин, апоптозі й репарації ДНК [7–8]. Зазначені критерії, що вперше були запропоновані для класифікації колоректального раку, з успіхом застосовуються для раку шлунка. Частота високого рівня МСН при РШ становить у середньому 2–18 %. Так, в Японії частота високого рівня МСН сягає 5 %, тоді як в західних країнах — від 2 до 15 % [6, 10].

Таким чином, аналіз сучасного стану проблеми лікування РШ показав значну варіабельність підходів до цього питання, що при досить помірних успіхах, свідчить про актуальність наукового пошуку за цим напрямом. Зокрема визначається гострий дефіцит надійних способів вибору індивідуалізованої програми комплексного лікування та прогнозу рецидиву у хворих на РШ при вивченні молекулярно-генетичних факторів розвитку цієї хвороби.

МЕТОДИКА ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 80 хворих на РШ, яким визначалась МСН за локусами ВАТ 25; ВАТ 26, індекс проліферації Ki-67 та мутація гена p53.

З метою оцінки ефективності лікування залежно від біологічних властивостей пухлини в туморозній тканині вивчали рівні експресії білка p53, індексу проліферативної активності Ki-67, визначали наявність мікросателітної нестабільності за локусами ВАТ 25 та ВАТ 26.

Оцінку результатів імуногістохімічного забарвлення проводили за допомогою світлового мікроскопа Carl Zeiss Axio Scope A1, виробник Carl Zeiss MicroImaging GmbH (Оберхохен, Німеччина) (збільшення $\times 1250$, масляна імерсія). Результати імуногістохімічної реакції оцінювали напівкількісним методом, шляхом підрахунку відсотка позитивно забарвлених клітин (індекс мітки — ІМ) із різною інтенсивністю, яку оцінювали візуально.

Для p53 визначали наявність «дикого» білка при ІМ < 40,0 %, та мутантного при ІМ \geq 40,0 %.

Проліферативний потенціал (індекс проліферативної активності) визначали при підрахунку кількості клітин, експресуючи Ki-67: Ki-67 < 50,0 % — низька проліферативна активність, Ki-67 \geq 50,0 % — висока проліферативна активність.

Мікросателітну нестабільність оцінювали за допомогою полімеразної ланцюгової реакції, використовуючи два квазімономорфних мононуклеотидних маркери ВАТ 25 та ВАТ 26.

Статистичні гіпотези про наявність або відсутність значимих розходжень результатів лікування різними препаратами для різних варіантів біологічного статусу пацієнтів перевірялися з використанням чотирьохклітинного χ^2 -критерію. Для кожного із чотирьох варіантів біологічних характеристик формувалася таблиця спряженості.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Було вивчено частоту зустрічальності «дикого» та мутантного варіантів гена p53 за рівнем експресії відповідного білка залежно від стану генів стабільності ВАТ 25 та ВАТ 26. За наявності в пухлинних клітинах МСН за локусом ВАТ 25 «дикий» варіант гена p53 спостерігали в більшості випадків — в $96,00 \pm 3,92$ % проти $4,00 \pm 3,92$ %, коли відзначали його мутацію.

У пухлинах без МСН за зазначеним локусом на перший погляд картина була схожою. Значно частіше, в $78,18 \pm 5,57$ % випадків спостерігали клітини з «диким» варіантом гена p53 (Wp53), і лише в $21,82 \pm 5,57$ % відзначали його мутацію (Mp53). Але, з іншого боку, за відсутності МСН за ВАТ 25, яку спостерігали в 55 зразках пухлинної тканини, мутацію p53 спостерігали значно частіше, ніж наявність дикого варіанта — в $92,31 \pm 7,39$ % випадків від загальної кількості випадків мутацій цього гена (в 12 випадках з 13) проти $64,18 \pm 5,86$ % (рис. 1). У той же час «дикий» варіант гена за наявності МСН визначали більш ніж у третині випадків — в $35,82 \pm 5,86$ %, тоді як мутантний — лише в $7,69 \pm 7,39$ %.

Отже, при порівнянні показників відмінностей двох вибірок за чотирьохклітинним критерієм χ^2 , встановлено, що за відсутності МСН за ВАТ 25, яку спостерігали у 55 хворих, співвідношення між відсутністю мутації гена p53 у 43 пацієнтів та її наявністю у 12 вірогідно ($p < 0,05$) відрізняється від співвідношення між відсутністю та наявністю мутації p53 (24 випадки проти 1) за умови наявності МСН за ВАТ 25.

Таким чином, при раку шлунка, мутація гена p53 спостерігається переважно в пухлинах з відсутністю МСН за локусом ВАТ 25.

Аналогічна ситуація склалася при вивченні зв'язку між наявністю МСН за ВАТ 26 та мутацією гена p53.

Так, за наявності МСН за зазначеним локусом в усіх випадках спостерігали «дикий» варіант гена. За її відсутності «дикий» варіант p53 спостерігали також у значній кількості випадків — у $77,27 \pm 5,16$ %. У той же час слід відзначити, що мутація p53 спостерігалась лише за відсутності МСН за ВАТ 26 — у $22,73 \pm 5,16$ % зразків.

При порівнянні кількості випадків мутації p53 залежно від наявності МСН за ВАТ 26 встановлено, що за відсутності останньої мутація визначалась в усіх 15 випадках (100,00 %), а «дикий» варіант гена — в 51 ($78,46 \pm 5,10$ %) від загальної кількості випадків її, наявних у цій групі. «Дикий» же варіант гена p53 в $21,54 \pm 5,10$ % зразків спостерігали на фоні наявності МСН за зазначеним локусом (рис. 2).

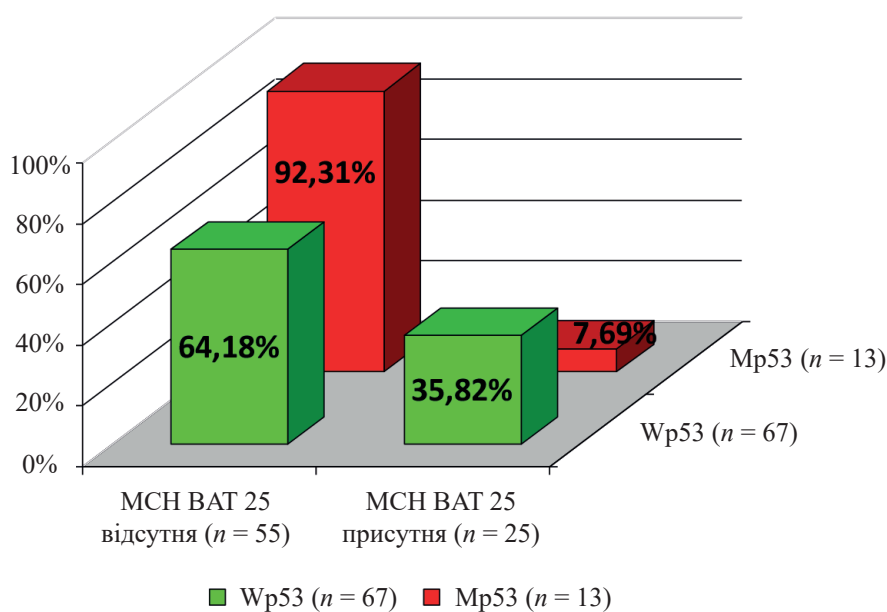


Рис. 1. Частота мутації p53 залежно від наявності MSH за BAT 25

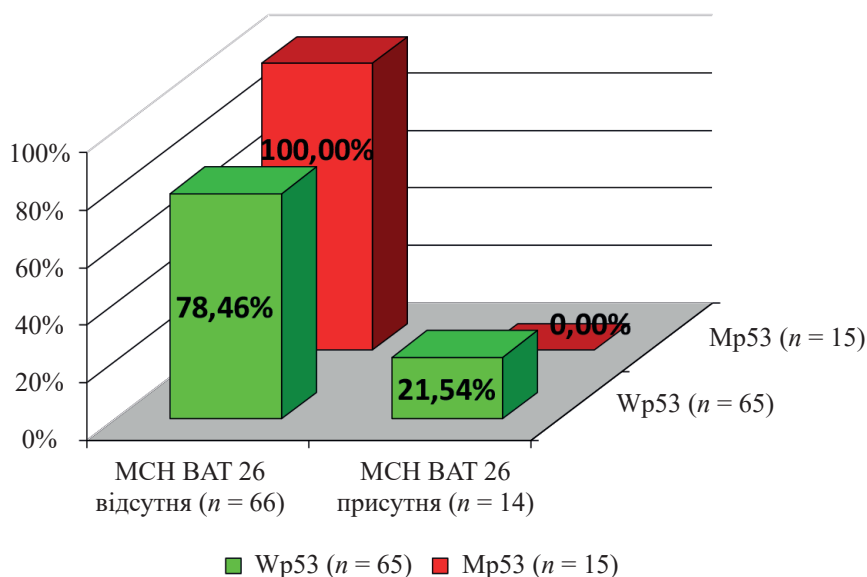


Рис. 2. Частота мутації p53 залежно від наявності MSH за BAT 26

Таким чином, при порівнянні показників відмінностей двох вибірок за чотирьохкільтинним критерієм χ^2 встановлено, що за відсутності MSH за BAT 26, яку спостерігали у 66 хворих на рак шлунка, співвідношення між відсутністю мутації гена p53 у 51 пацієнта та її наявністю у 15 вірогідно ($p < 0,05$) відрізняється від співвідношення між відсутністю та наявністю мутації p53 (в усіх 15 випадках мутація гена була наявною) за умови наявності MSH за BAT 26.

Отже, можна стверджувати, що при раку шлунка мутація гена p53 спостерігається переважно в пухлинах з відсутністю MSH за локусом BAT 26.

Отримані дані свідчать, що мутації гена p53 відзначають з вірогідно більшою частотою за відсутності MSH в локусах хромосом, які відповідають за постреплікаційну репарацію. У цих пухлинах, незважаючи на збережену можливість відновлення хромосомних

поломок, виникнення та подальший розвиток пухлини пов'язані з іншим механізмом канцерогенезу — мутаціями в «стражі геному» — гені p53 з подальшою конформаційною зміною четвертинної структури молекули відповідного білка та втратою його контролюючої функції щодо пошкоджень ДНК з подальшим порушенням апоптозу.

Відомо, що швидкість пухлинного росту є одним із найважливіших інтегральних показників особливостей її клінічного перебігу. При цьому потрібно розуміти, що швидкість росту визначається балансом між активністю проліфераційних процесів, з одного боку, та апоптозу — з другого.

Існує багато способів візуалізації та оцінки проліферативної активності клітин. Найбільш інформативним є визначення індексу проліферативної активності клітин — Ki-67, оскільки при його підрахунку

можливо виявити не тільки клітини, що знаходяться в мітозі, але й клітини, що знаходяться в процесі підготовки до поділу. Таким чином, рівень Ki-67 свідчить про проліферативний потенціал тканини.

З метою оцінки проліферативного потенціалу клітин при раку шлунка в пухлинній тканині було вивчено експресію Ki-67 залежно від наявності нестабільності мікросателітів локусів BAT 25 та BAT 26.

Так, при наявності MCH за BAT 25 в абсолютній більшості зразків — 24 з 25, що склало $96,00 \pm 3,92 \%$, експресія Ki-67 була на низькому рівні. Високий рівень експресії цього маркера за наявності

нестабільності мікросателітів за зазначеним локусом спостерігали в $4,00 \pm 3,92 \%$.

Серед загальної кількості пухлин з відсутністю MCH за BAT 25 у 31 випадку, що дорівнювало $56,36 \pm 6,69 \%$, рівень експресії Ki-67 був низьким. Його високий рівень та гіперекспресія визначались в $43,64 \pm 6,69 \%$ випадків.

Порівняння частоти і характеру експресії Ki-67 у пухлинах поширеного раку шлунка залежно від наявності MCH за BAT 25 за чотирьохклітинним критерієм показало, що його низький рівень переважно спостерігали серед пухлин з MCH за BAT 25 (рис. 3).

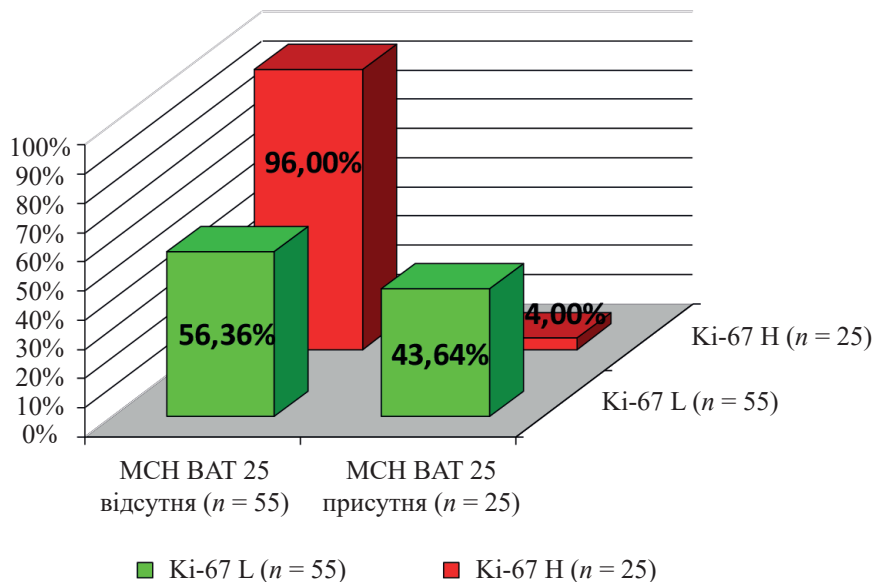


Рис. 3. Частота різних варіантів експресії маркера проліферативної активності Ki-67 залежно від наявності в пухлинних клітинах MCH за BAT 25

Серед цих пухлин його низький рівень спостерігали в $43,64 \pm 6,69 \%$ зразків, тоді як за тих самих умов частка реєстрації високого рівня та гіперекспресії була $4,00 \pm 3,92 \%$. Пухлини з відсутністю нестабільності мікросателітів у локусі BAT 25 переважно характеризувались підвищеною проліферативною активністю. Так, серед усіх випадків реєстрації високого рівня та гіперекспресії Ki-67 ($96,00 \pm 3,92 \%$) зустрічався в пухлинах без MCH, тоді як лише $56,36 \pm 6,69 \%$ випадків низької проліферативної активності відповідали умові відсутності нестабільності за BAT 25.

Отже, за відсутністю MCH за BAT 25 співвідношення питомої ваги випадків реєстрації низького та високого рівнів Ki-67 тяжіє до останнього, що вірогідно ($p < 0,05$) відрізняється від зазначеного співвідношення за умови наявності нестабільності мікросателітів за зазначеним локусом, коли переважають випадки з низьким рівнем Ki-67.

Таким чином, наявність MCH за BAT 25 поєднується з низькою проліферативною активністю клітин, а її відсутність — з високою.

Дослідження залежності експресії Ki-67 від стану MCH за BAT 26 показало, що за наявності нестабільності в 13 випадках з 14 ($92,86 \pm 6,88 \%$) експресія

Ki-67 була на низькому рівні. Її ж високий рівень спостерігали за вищезначених умов лише в $7,14 \pm 6,88 \%$ випадків.

За відсутності нестабільності мікросателітів за BAT 26 низький рівень експресії індексу проліферативної активності спостерігали в $63,64 \pm 5,92 \%$ досліджених зразків. За тих же умов високий рівень Ki-67 або його гіперекспресію спостерігали в $36,36 \pm 5,92 \%$ випадків. Тобто на перший погляд незалежно від наявності MCH в усіх випадках переважала низька проліферативність клітин.

Але при порівнянні співвідношень показників проліферативної активності залежно від наявності нестабільності наочно можна побачити чіткий зворотній зв'язок (рис. 4).

Так, співвідношення випадків різної проліферативної активності клітин за умови відсутності MCH за BAT 26 було на користь високого рівня та гіперекспресії Ki-67. Частка випадків високої проліферативної активності серед їх загальної кількості за відсутності нестабільності мікросателітів сягала $96,00 \pm 3,92 \%$. А показник низького рівня проліферації був меншим — $76,36 \pm 5,73 \%$. Аналогічно розглянуто співвідношення високого та низького рівнів Ki-67 за наявності MCH.

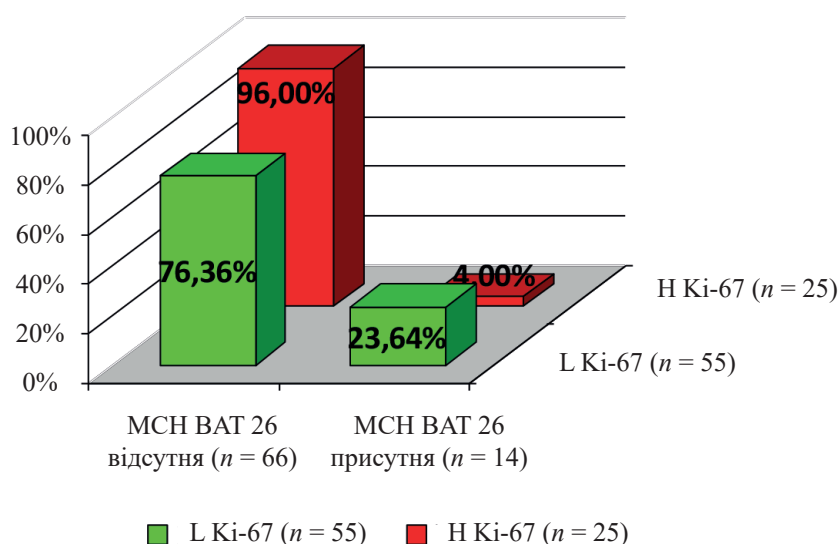


Рис. 4. Частота різних варіантів експресії маркера проліферативної активності Ki-67 залежно від наявності в пухлинних клітинах МСН за ВАТ 26

Для цих пухлин співвідношення питомої ваги різних рівнів Ki-67 було на користь низького. Так $23,64 \pm 5,73$ % від загальної кількості випадків реєстрації низького рівня Ki-67 поєднувались з наявністю МСН за ВАТ 26 і лише $4,00 \pm 3,92$ % від загальної кількості зразків з високим рівнем або гіперекспресією маркера поєднувались з наявністю зазначеної нестабільності.

Отже, за розрахунком чотирьохклітинного критерію χ^2 доведено, що за наявності МСН за ВАТ 26 вірогідно ($p < 0,05$) переважають випадки низької проліферативної активності клітин, а за її відсутності — високої та гіперекспресії Ki-67.

Рівень проліферативної активності при раку шлунка був оцінений також залежно від наявності мутації p53.

Наведені дані свідчать, що в усіх 13 випадках наявної мутації p53 проліферативна активність клітин

була на низькому рівні. Щодо «дикого» варіанта гена, в $62,69 \pm 5,91$ % зразків пухлинної тканини рівень Ki-67 був також низьким, а в $37,31 \pm 5,91$ % — високим.

При порівнянні двох вибірок за чотирьохклітинним критерієм ми отримали такий графік (рис. 5).

За «дикого» варіанта p53 переважали пухлини з високою проліферативною активністю, питома вага яких сягала 100 %. Водночас частка пухлин з низькою проліферативною активністю за умови відсутності мутації p53 дорівнювала $76,36 \pm 5,72$ %. Мутація p53 поєднувалася з іншим співвідношенням груп. Так, за цих умов були виявлені лише пухлини з низькою проліферативною активністю, частка яких з їх загальної кількості дорівнювала $23,63 \pm 5,72$.

Отже, порівняння двох вибірок надає можливість вірогідно ($p < 0,05$) стверджувати, що в нашому

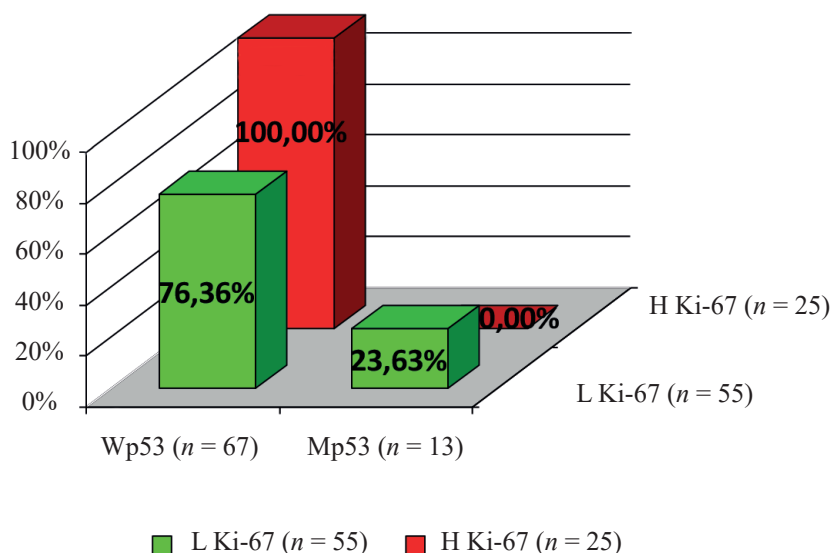


Рис. 5. Частота різних варіантів експресії маркера проліферативної активності Ki-67 залежно від наявності в пухлинних клітинах мутації p53

дослідженні мутація гена p53 супроводжувалася низькою проліферативною активністю пухлин. За наявності ж «дикого» варіанта гена переважали пухлини з високим мітогенним потенціалом.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що наведені дані можна розглядати як підтвердження багатобічності генетичних порушень у канцерогенезі. В пухлинах зі збереженою функцією генів стабільності, тобто за можливості відновлення хромосомних поломок, виникнення та проліферація злоякісних клітин пов'язані з порушенням апоптозу в критичних точках процесу поділу клітини. В описаному випадку це реалізується

завдяки неспроможності мутантної форми гена p53 синтезувати потрібну четвертинну конфігурацію відповідного білка з подальшою неспроможністю останнього зупиняти процес реплікації ДНК.

2. Доведено, що, вочевидь, мутація гена основного контролю призводить до втрати контролю за ДНК та може сприяти лише виникненню злоякісної клітини. А подальша втрата рівня диференціювання клітин, ймовірно, обумовлена вже іншими чинниками.

3. Виявлено, що проліферативна активність пухлинних клітин при раку шлунка мала чіткий зв'язок з нестабільністю мікросателітів за обома дослідженими локусами хромосом.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Berezov T. P. Biologicheskaya himiya — Moskva: Medicina, 1982. — 752 s.
2. Belous T. A., Litvinova L. V., Pugachev K. K. Prognosticheskoe znachenie morfologicheskikh parametrov raka zheludka // Ros. onkol. zhurn. — 2007. — № 2. — S. 13–18.
3. Yurchenko A. A., Delektorskaya, A. G., Perevoshchikov, N. A. Ognerubov. Osobennosti ekspressii nm23 i sodержaniya osnovnykh komponentov sistemy aktivatsii plazminogena v opuholyah zheludka // Vedushchij mnogoprofil'nyy gospi'tal' strany: osnovnye funktsii, dostizheniya i napravleniya razvitiya: tezisy mezhdunar. nauch.-praktich. konferentsii, 1–2 iyunya 2006 g., Moskva. — Moskva, 2006. — S. 199–200.
4. Yurchenko A. A. Klinicheskoe znachenie nekotorykh tkanevykh markerov metastazirovaniya pri rake zheludka: avtoref. dis. kand. med. nauk: 14.00.14 / A. A. Yurchenko. — M., 2007. — 22 s.
5. Yarin A. A. Citokiny v timuse. Vyrobotka i recepciya citokinov / A. A. Yarin // Citokiny i vospalenie. — 2003. — T. 2, № 1. — S. 3–13.
6. Atrack C. A. procedure for the isolation of noradrenaline, adrenaline, dopamine, 5-hydroxytryptamine and histamine from the same tissue sample using a single column of strongly asidic cation exchange resin / Acta pharmacol. et toxicol. — 2008. — Vol. 42. — P. 35–57.
7. Becker, K. F., Keller, G. & Hoefler, H. (2000). The use of molecular biology in diagnosis and prognosis of gastric cancer. // Surg Oncol, 9, (1), 2018, pp. 5–11, ISSN 0960-7404.
8. Giovanni Corso, Franco Roviello, Raquel Seruca. Gastric cancer carcinogenesis and tumor progression. Annali italiani di chirurgia 83(3):172-6 • May 2012
9. Karla Vinascoa Hazel, M. Mitchella Nadeem O. Kaakoushb, Natalia Castaño-Rodrígueza. Microbial carcinogenesis: Lactic acid bacteria in gastric cancer. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) — Reviews on Cancer. Volume 1872, Issue 2, December 2019, 188309
10. Lazorthes F. Late clinical outcome in a randomized prospective comparison of colonic J-pouch and straight coloanal anastomosis / F. Lazorthes, P. Chiotasso, R. A. Gamagami et al. // Br. J. Surg. — 2017. — Vol. 84. — P. 1449–1451.

Стаття надійшла до редакції 11.03.2020.

Н. В. КРАСНОСЕЛЬСКИЙ, А. В. МОВЧАН, И. Н. ПОНОМАРЕВ

ГУ «Институт медицинской радиологии и онкологии им. С. П. Григорьева НАМН Украины», Харьков

ХАРАКТЕРИСТИКА НЕКОТОРЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ КАНЦЕРОГЕНЕЗА В РАЗВИТИИ РАКА ЖЕЛУДКА

Цель работы — возможность повысить эффективность комплексного лечения больных раком желудка путем индивидуализации на основании определения особенностей показателей канцерогенеза злокачественного процесса.

Материалы и методы. Обследовано 80 больных раком желудка, которым определялась МСН по локусам ВАТ 25; ВАТ 26, индекс пролиферации Ki-67 и мутация гена p53.

Была изучена частота встречаемости «дикого» и мутантного вариантов гена p53 по уровню экспрессии данного белка в зависимости от состояния генов стабильности ВАТ 25 и ВАТ 26. С целью оценки пролиферативного потенциала клеток при раке желудка в опухолевой ткани изучалась экспрессия Ki-67 в зависимости от наличия нестабильности микросателлитов по локусам ВАТ 25 и ВАТ 26. Уровень пролиферативной активности был также оценен в зависимости от наличия мутации p53.

Результаты. При наличии в опухолевых клетках МСН по локусу ВАТ 25 в большинстве случаев наблюдался «дикий» вариант гена p53. При отсутствии МСН по данным локусам мутацию p53 наблюдали гораздо чаще. Мутация p53 наблюдалась лишь при отсутствии МСН. При сравнении показателей различий двух выборок установлено, что при отсутствии МСН по ВАТ 26 соотношение между отсутствием мутации p53 и ее наличием достоверно ($p < 0,05$) отличалось от соотношения при условии присутствия нестабильности. То есть

можно утверждать, что при раке желудка мутация гена p53 наблюдалась в основном в опухолях с отсутствием МСН по локусам VAT 25 и 26.

Выводы. Доказано, что на основании приведенных данных можно утверждать, что существует многосторонность генетических нарушений в канцерогенезе. В опухолях с сохраненной функцией генов стабильности, то есть при возможности восстановления хромосомных поломок, возникновение и пролиферация злокачественных клеток связана с нарушением апоптоза в критических точках процесса деления клеток. В описанном случае это реализуется благодаря невозможности мутантной формы гена p53 синтезировать необходимую четвертичную конфигурацию соответствующего белка с дальнейшей неспособностью последнего остановить процесс репликации ДНК.

Установлено, что мутация гена основного контроля приводит к потере контроля за ДНК и может способствовать возникновению злокачественной клетки, а дальнейшая потеря уровня дифференцировки клеток обусловлена уже другими факторами.

Выявлено, что пролиферативная активность опухолевых клеток при раке желудка имеет четкую связь с нестабильностью микросателлитов по обоим исследуемым локусам хромосом.

Ключевые слова: рак желудка, пути канцерогенеза, варибельность встречаемости факторов развития рака желудка.

N. KRASNOSELSKYI, O. MOVCHAN, I. PONOMARIOV

SO «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of NAMS of Ukraine», Kharkiv

CHARACTERIZATION OF SOME BIOLOGICAL FEATURES OF CARCINOGENESIS IN THE DEVELOPING OF GASTRIC CANCER

Purpose of the work: the ability to increase the effectiveness of comprehensive treatment of patients with stomach cancer by individualization based on the definition of carcinogenesis indicators of the malignant process.

Materials and methods: 80 patients with stomach cancer were examined, who were identified by MSI on loci VAT 25; VAT 26, the proliferation index of Ki-67 and the p53 gene mutation. The frequency of wild and mutant variants of the p53 gene was studied according to statement of the VAT 25 ta VAT 26 genes stability. In order to assess the proliferative potential of cells in stomach cancer, the tumor tissue studied the expression of Ki-67, depending on the presence of instability of microsatellites in the loci VAT 25 ta VAT 26. The level of proliferation activity was also assessed depending on the presence of a p53 mutation.

Results: The presence of MSI in tumor cells on the locus of VAT 25, there was in most cases a wild version of the gene p53. The absence of MSI according to these loci, the p53 mutation was observed more often. When comparing the differences between them, there were found that in the absence of MSI on VAT 26, the ratio between the absence of a p53 mutation and its presence was reliably different from the ratio of instability. That is why, this can be argued that in stomach cancer mutation of the p53 gene was observed mainly in tumors with the absence of MSI on loci VAT 25 ta 26.

Conclusions. And now has been proven, that the data suggest that there are a multifaceted genetic disorder in carcinogenesis. In tumors with preserved function of stability genes, that is why, with the possibility of restoring chromosomal breakdowns, the occurrence and proliferation of malignant cells is associated with the violation of apoptosis at critical points in the process of cell division. In this case, this realize due to the impossibility of mutant form of the p53 gene to synthesize the necessary quarter configuration of the corresponding protein with the latter's continued inability to stop the process of DNA replication.

In this topic has been established that the mutation of the main control gene leads to loss of control over DNA and can contribute to the emergence of a malignant cell, and further loss of cell differentiation is caused by other factors. Furthermore has been revealed that the proliferative activity of swollen cells in stomach cancer has a clear association with the instability of microsatellites on both studied loci of chromosomes.

Keywords: stomach cancer, carcinogenesis pathways, variability of the occurrence of factors of stomach cancer

Контактна інформація:

Мовчан Олексій Володимирович

мол. наук. співроб. відділу онкохірургії ДУ «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва

НАМН України», Харків

E-mail: aleexyemed@gmail.com