

УДК: 575.174.015.3:618.19-006.6-02

Чорнобай А.В., Чорнобай М.А.

РОЛЬ ГЕНІВ-РЕГУЛЯТОРІВ КЛІТИННОГО ЦИКЛУ В РОЗВИТКУ РАКУ ШЛУНКА

Українська медична стоматологічна академія,

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л.Шупика

Серед найбільш важливих проблем онкології є досить актуальною задача вивчення діагностичної та прогностичної значимості деяких маркерів канцерогенезу: частоти виявлення і визначення рівнів рецепторів EGFR, Ki-67, TGF- β 1, що визначаються імуногістохімічним і імуносорбентним методами, і мутацій в деяких онкогенах при розвитку раку шлунку у людини. Останні, поряд з іншими онкогенами, супресорними генами і секреторними білками, розглядаються в якості перспективних маркерів, що характеризують біологічну поведінку пухлини і дозволяють індивідуалізувати підходи до призначення терапії хворим на рак шлунку. Однак молекулярно-генетичні фактори, що лежать в основі канцерогенезу раку шлунку кишкового і дифузного типів, різні. Так, втрата гетерозиготності і мутація p53, зменшення експресії p27, експресія цикліну E і 6.0-kb транскрипти 3-met гена залучені в процес малігнізації від передракових змін до розвитку інтестинального типу раку шлунку. Втрата гена DCC, мутації в гені APC, втрата гетерозиготності (LOH) 1q, втрата p27, зменшення експресії рецептора фактору росту пухлини (TGF) - β типу I і ампліфікація гена HER2 часто пов'язані з пізньою стадією карциноми інтестинального типу. З іншого боку, втрата гетерозиготності в хромосомі 17p, мутація або втрата гетерозиготності p53 і мутація або втрата E-кадгеринів переважно залучені в розвиток низькодиференційованих дифузних форм раку шлунку. Ген EGFR (HER1) і TGF- β 1 кодують рецептор епідермального фактору росту, що є мембранною тирозинкіназою і бере участь в регуляції багатьох клітинних процесів. Гіперекспресія даних генів спостерігається практично у всіх пухлинах епітеліального походження. Карциноми шлунку експресують EGFR майже в половині випадків. Причетність TGF- β 1 до патогенезу раку шлунку вказує на можливість використання інгібіторів даного рецептора для терапії злویкісних новоутворень шлунку.

Ключові слова: рак шлунку, маркери канцерогенезу, ген TGF- β 1

Дана робота є фрагментом НДР «Дослідження ролі поліморфізму генів Toll-подібного рецептора 2(Arg753Gln) в прогнозуванні рецидивів та метастазів злویкісних новоутворень № держ реєстрації 0114U004770»

Незважаючи на стабільне зниження захворюваності, рак шлунку (РШ) як і раніше залишається актуальною проблемою сучасної онкології. Тривалий час РШ - провідна причина в структурі смертності від онкологічної патології у всьому світі. В останнє десятиліття було досягнуто значного прогресу як в ідентифікації генів, порушення функції яких ведуть до розвитку раку шлунку, так і в з'ясуванні ролі кодованих ними білкових продуктів. Множинні генетичні та епігенетичні зміни в онкогенах, генах-супресорах пухлин, регуляторах клітинного циклу, адгезивних молекулах, генах репарації ДНК, а також генетична нестабільність і активація теломераз залучені в багатоступінчастий процес канцерогенезу. Сьогодні серед найбільш важливих проблем онкології є досить актуальною задача вивчення діагностичної та прогностичної значимості деяких маркерів канцерогенезу: частоти виявлення і визначення рівнів рецепторів EGFR, Ki-67, TGF- β 1 що визначаються імуногістохімічними і імуносорбентними методами, і мутацій в деяких онкогенах при розвитку раку шлунку у людини [1,2]. Останні, поряд з іншими онкогенами, супресорними генами і секреторними білками, розглядаються в якості перспективних маркерів, що характеризують біологічну поведінку пухлини і дозволяють індивідуалізувати підходи до призначення терапії хворим РШ. Однак, незважаючи на досить значну кількість досліджень EGFR, VEGFR, Ki-67 і мутацій в деяких онкогенах, односторонній відповіді на питання про значення цих онкомаркерів при розвитку РШ у людини до те-

перішнього часу поки не отримано. У літературі практично не описана роль і значення вільнорозчинних в сироватці крові форм рецепторів ростових факторів у канцерогенезі РШ [1,2]. Дослідження молекулярних механізмів проліферативних (гіперпластичних) процесів і пошук шляхів їх фармакологічної корекції є однією з найбільш динамічних областей сучасної молекулярної медицини, що розвиваються. Множинні генетичні та епігенетичні зміни в онкогенах, генах-супресорах пухлин, регуляторах клітинного циклу, адгезивних молекулах, генах репарації ДНК, а також генетична нестабільність і активація теломераз залучені в багатоступінчастий процес канцерогенезу. Однак молекулярно-генетичні фактори, що лежать в основі канцерогенезу РШ кишкового і дифузного типів, різні [1,2,3] Так, втрата гетерозиготності і мутація p53, зменшення експресії p27, експресія цикліну E і 6.0-kb транскрипти 3-met гена залучені в процес малігнізації від передракових змін до розвитку інтестинального типу РШ. Втрата гена DCC, мутації в гені APC, втрата гетерозиготності (LOH) 1q, втрата p27, зменшення експресії рецептора фактору росту пухлини (TGF) - β типу I і ампліфікація гена HER2 часто пов'язані з пізньою стадією карциноми інтестинального типу. З іншого боку, втрата гетерозиготності в хромосомі 17p, мутація або втрата гетерозиготності p53 і мутація або втрата E-кадгеринів переважно залучені в розвиток низькодиференційованих дифузних форм РШ [4]. Прогресуванню захворювання, метастазування і дифузному фіброзу сприяють такі змі-

ни, як ампліфікація гена *K-sam*, втрата генів *C-met* і *p27*, а також зниження експресії гена *p16-23*. Генетичні і геномні зміни, що відбуваються в генах і молекулах, що беруть участь в процесах проліферації, інвазії і метастазування (ростові фактори і їх рецептори, сигнальні трансдуктори, регулятори клітинного циклу і апоптозу, молекули клітинної адгезії, гени репарації ДНК і матриксних металопротеїнази), можуть впливати на прогноз у пацієнтів з РШ [4,5]. Таким чином, РШ відноситься до групи гетерогенних захворювань, в основі яких знаходиться комплекс генетичних порушень, що визначають властивість неконтрольованого зростання і здатність до метастазування. Досягнення в молекулярній біології останніх десятиліть надали значний вплив на розуміння природи ініціалізації і прогресування злоякісних утворень. Вплив конкретних генетичних порушень, що лежать в основі пухлинного росту, дозволяє виявляти специфічні молекулярні маркери і розробляти на їх основі тести ранньої діагностики пухлин, що особливо актуально для сімей з високим ризиком розвитку раку. Вивчення генетичних дефектів може бути важливим для кращого розуміння зв'язку генотипу і фенотипу серед хворих в сім'ях з РШ. Подальше вивчення цієї проблеми поповнить знання про особливості мутаційного процесу в різних популяціях, структурно-функціональні особливості генів і сприятиме практичній діагностиці спадкової схильності до РШ. Рак шлунку розвивається внаслідок сукупності активації онкогенів і інактивації супресорних генів. Багато генетичні порушення (ампліфікація і/або гіперекспресія генів *EGFR* (*HER1*) і *HER2* (*ERBB2*), мутації в гені *p53*) є відносно неспецифічними для РШ, тобто виявляються в багатьох інших пухлинах у людини. У той же час, ряд онкогенів, наприклад гени *K-sam* (*FGFR2*) і *CDH1*, згадуються переважно в контексті гастроканцерогенезу. Спектр молекулярних аномалій дещо різниться між інтестинальними і дифузними пухлинами, хоча для більшості відомих мутацій подібна різниця видається дещо умовною. Ген *EGFR* (*HER1*) і *TGF-β1* кодують рецептор епідермального фактора росту, що є мембранною тирозинкіназою і бере участь в регуляції багатьох клітинних процесів. Гіперекспресія даних генів спостерігається практично у всіх пухлинах епітеліального походження. Карциноми шлунку експресують *EGFR* майже в половині випадків [6,7,8]. Причетність *TGF-β1* до патогенезу РШ вказує на можливість використання інгібіторів даного рецептора для терапії злоякісних новоутворень шлунку.

Близький гомолог *EGFR*, онкоген *HER2* (*ERBB2*), був спочатку ідентифікований в пухлинах молочної залози. Ампліфікація і гіперекспресія даного гена є відносно специфічним фактором для карцином молочної залози і практично не зустрічається в пухлинах інших локалізацій. Рак шлунку представляється одним з небагатьох винятків: активація *HER2* відзначається прибли-

зно в 10-15% злоякісних новоутворень цього органу і корелює з агресивним перебігом захворювання. Подібне спостереження є підставою для клінічних випробувань з використанням гуманізованих *HER2* специфічних антитіл - препарату Герцептин; передбачається, що Герцептин може поліпшити результати лікування хворих з *HER2*-позитивною формою раку шлунку.

Практично всі пухлини відрізняються активацією системи ангиогенезу. Одним з ключових регуляторів ангиогенезу є фактор росту ендотелію (*VEGF*), який вже згадувався вище. Встановлено, що гіперекспресія *VEGF* асоційована з поганим прогнозом захворювання [9]. В даний час кілька інгібіторів ангиогенезу проходять оцінку клінічної ефективності по відношенню до РШ; досить імовірно, що антиангіогенна терапія незабаром увійде в стандарти лікування цього захворювання. Одним з найбільш відомих генів супресорів є ген *p53*. Він виконує безліч різних функцій. Зокрема, продукт гена *p53* бере участь в розпізнаванні хімічних пошкоджень ДНК. У разі порушення структури ДНК ген *p53* передає відповідну інформацію захисним системам клітини, які відповідають за репарацію (відновлення) ДНК. При неможливості репарації ДНК клітина здійснює «суїцид», спрямований на запобігання персистенції мутованих (потенційно злоякісних) клонів. Інактивація гена *p53* або його мішеней представляється одним з обов'язкових умов пухлинної прогресії. В карциномі шлунку ген *p53* піддається інактивації за допомогою мікромутацій, а також внаслідок делеції відповідного локусу хромосоми 17 [9,10,11]. Порушення функціонування супресорних генів в пухлинах шлунку найчастіше відбувається в зв'язку з метилюванням їх промоторних областей. Одна з основ ДНК - цитозин - може існувати як в метильованій, так і в неметильованій формах. Метилювання цитозинів, розташованих в регуляторних областях з відповідних генів, асоційоване з придушенням їх транскрипції. Механізм метилювання може бути пов'язаний з інактивацією генів репарації ДНК, наприклад *hMLH1*, що приводить до фенотипу мікросателітної нестабільності (*microsatellite instability, MSI*). З'ясувалося, що гени, залучені в регуляцію процесів клітинного циклу, диференціювання морфогенетичних реакцій і апоптозу, можуть бути об'єднані в кілька сигнальних каскадів, зміни в яких, в кінцевому підсумку, призводять до виникнення злоякісних новоутворень. До числа таких відноситься фактор росту сімейства *TGF-β1* (трансформуючий фактор росту $\beta 1$), який є поліфункціональним цитокином з різноспрямованими ефектами фактично на всі типи клітин і відіграє ключову роль в процесах ембріо- і канцерогенезу. Сімейство *TGFβ* включає групу гомологічних гетеродімерних білків *TGFβ-1, -2, -3, -4*. Основною ізоформою, що секретується клітинами імунної системи, є *TGF-β1*. Білки сімейства *TGF-β* синтезуються у вигляді пре-пропептида, з якого в результаті процесингу

відщеплюється сигнальний пептид і продомен з утворенням зрілого білка. Пропептид, або LAP (latency associated peptide), залишається пов'язаним зі зрілою молекулою нековалентними взаємодіями. Завдяки цьому зріла молекула білка є біологічно неактивною, латентною формою, у вигляді якої TGF- β зберігається в екстрацелюлярній матриці. Активація TGF- β відбувається шляхом відщеплення пропептида LAP за участю таких факторів, як протеази, інтегрини, зміни рН, активні форми кисню [13]. Зрілі білки TGF- β складаються з 112 а.о. і містять від шести до дев'яти залишків цистеїну, які утворюють як внутрішньо-, так і міжмолекулярні дисульфідні зв'язки. Виділяють три основні типи рецепторів TGF- β - рецептори I, II і III типу. Рецептори I і II типу є мембранними глікопротеїнами з молекулярною масою 55 і 70 кД. Завдяки своїй димерній структурі TGF- β здатний одночасно взаємодіяти з обома I і II типами специфічних рецепторів, тоді як рецептор III типу сприяє цьому процесу. Зв'язування гетеро- або гомодимер ліганда з позаклітинним доменом рецептора II типу призводить до взаємодії його з рецептором ром I типу і фосфорилуванню G-субдомена (містить SGSGSG послідовність) його внутрішньоклітинного домену. Рецептор I типу має серінтреонінкіназу активність і фосфорилує ряд Smad (Smad and Mad related proteins) білків. В даний час відомо кілька різних Smad білків, які поділяються на три типи: активуються рецептором R-Smad (Smad1, Smad2, Smad3, Smad5 і Smad8), які утворюють комплекси з так званим загальною Smad білком (Smad4) і проникають всередину ядра, а також інгібіторні I-Smad (Smad6 і Smad7). Класичний сигнальний каскад включає фосфорилування рецептором I типу і активація Smad2 і Smad3, їх гетеромерізацію за участю Smad4 і проникнення гетеромерного комплексу всередину ядра, де вони виконують функцію факторів транскрипції [14,15,16]. В епітеліальних клітинах, в тому числі і молочної залози, передача сигналу може здійснюватися шляхом активації Smad1 і Smad5 з подальшою асоціацією з Smad4 і ядерною транслокацією. Всі R-Smad містяться на N-кінці MH1 домен, здатний зв'язуватися з ДНК, а на C-кінці MH2 домен, який бере участь в білок-білкових взаємодіях. Smad білки беруть участь в процесі транскрипції двома способами: або безпосередньо зв'язуючись з SBE елементами (Smad binding element) промотерних ділянок генів-мішеней за участю свого MH1 домену, або взаємодіючи з іншими факторами транскрипції через свій MH2 домен. Інтенсивні дослідження останніх років показали, що TGF- β можуть активувати не тільки канонічний каскад Smad білків, але і інші сигнальні шляхи. В експериментах на різних клітинних лініях описана TGF- β - залежна активація Erk1/2, JNK і p38, PI3K, а також Ras і Rho-подібних малих ГТФаз. Завдяки цьому здійснюється перехресна взаємодія між різними шляхами. Показано участь компонентів MAP (мі-

тоген-активаторів протеїнкінази) - сигнального шляху в нормальних епітеліальних клітинах. Взаємодія декількох сигнальних каскадів може здійснюватися шляхом модуляції активності Smad білків за участю Wnt-, IFN-g / STAT - сигнальних шляхів [17,18,19]. Перехресні зв'язки з іншими шляхами передачі сигналу можуть реалізовуватися за допомогою активації рецепторів TGF- β EGF-білками. Таким чином, можливість інтеграції кількох сигнальних шляхів, що безпосередньо і опосередковано активуються TGF- β розглядається в даний час в якості одного з можливих механізмів його неоднозначного функціонування в процесах злоякісної трансформації і пухлинної прогресії. Функціональна роль TGF- β 1 в процесі канцерогенезу РШ складна і зачіпає діаметрально протилежні процеси - супресію і промоцію пухлинного росту. Здатність TGF- β 1 пригнічувати проліферацію епітеліальних клітин, а також індукувати апоптоз і знижувати активність теломерази лежить в основі механізмів супресії пухлин [20,21,22,23]. Пошук ефективних підходів до прогнозування перебігу РШ з використанням інформативних молекулярних параметрів є на сьогоднішній день актуальним завданням сучасної онкології. TGF β 1 відноситься до числа найбільш перспективних молекулярних маркерів, оскільки він залучений як в регуляцію процесів клітинної проліферації, диференціювання, апоптозу, так і у внутрішньоклітинні процеси і позаклітинне оточення, тобто ті процеси, які забезпечують пухлинну прогресію. Однак молекулярно-генетичні фактори, що лежать в основі канцерогенезу РШ [24].

References

1. Imai K, Yamamoto H. Carcinogenesis and microsatellite instability: the interrelationship between genetics and epigenetics. *Carcinogenesis*. 2008; 29: 673-80
2. Zaridze D.G. Kartsinogenes.[*Carcinogenesis*] - M . "Medicine"; 2004: 575 p. (Russian)
3. Petrosyan AM, Kharchenko V.Z. Yzmeneniyya proteynaz yngybytoynoy systemy u bol'nyh rakom zheludka. [Changes in proteinases of the inhibitory system in patients with gastric cancer]. *Onkologiya*. 2007; 4: 303-5. (Russian)
4. Cletus A. Ki-67 proliferation index and gastric cancer: Answers or more questions *J. Surg. Oncology*. 2010; 102 (3): 199-0.
5. Y'myanytov EN. Epydemyologyya i byologyya raka zheludka. [Epidemiology and biology of stomach cancer]. *Praktyckeskaya onkologyya* 2009; 1: 1-6. (Russian)
6. Grygor'eva ES, Bukurova YuA, Cherdyntseva NV. 2D proteomyka raka zheludka: ydentyfykatsyya belkov s povyshennym syntezom v opuholy. [2D proteomics of gastric cancer: identification of proteins with increased synthesis in the tumor]. *Sybyrskyj onkologicheskyj zhurnal* 2009; 5 (35): 37-2. (Russian)
7. Stepanov YV, Zav'yalova MV, Grygor'eva ES. Klynyko-morfologicheskiye i molekulyarno-genetyckeskiye osobennosti yntestynal'nogo i dyffuznogo tyfov karcynom zheludka. [Clinical-morphological and molecular-genetic features of the intestinal and diffuse types of carcinoma of the stomach]. *Sybyrskyj onkologicheskyj zhurnal* 2010; 4 (40): 55-66. (Russian)
8. Grygor'eva ES, Bukurova YA, Krasnov GS. Ydentyfykatsyya belkov s povyshennym urovnem sinteza v zlokachestvennykh opuxolyakh zheludka: sravnenye rezul'tatov dvumernogo elektroforeza u byoynformatyckeskogo poyska. [Identification of proteins with an increased level of synthesis in malignant tumors of the stomach: a comparison of the results of two-dimensional electrophoresis and bioinformatic search. *Molekulyarnaya byologyya*. 2011; 4: 738-3. (Russian).
9. Belyavskaya VA, Vardosanidze VK, Smirnova OU. Geneticheskiy status p53 pri rake zheludka: somaticheskie mutacii i polimorfizm kodona 72. [Genetic status of p53 in stomach cancer: somatic mutations and codon polymorphism 72. *Buletен' eksperimentalnoy*

- biologii i medycyny. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2006; 2: 202-4. (Russian)
10. Lee HK, Lee HS, Yang HK. Prognostic significance of Bcl-2 and p53 expression in gastric cancer. *Int. J. Colorectal. Dis.* 2003; 18: 518-25.
 11. Liu XP, Tsushimi K, Tsushimi M, Tsushimi M. Expression of p53 protein as a prognostic indicator of reduced survival time in diffuse-type gastric carcinoma. *Pathol. Int.* 2001; 51: 440-5
 12. Sanz-Ortega J, Steinberg SM, Moro E, Saez M, Sanz-Esponera J, Merino MJ. Comparative study of tumor angiogenesis and immunohistochemistry for p53, c-ErbB2, c-myc and EGFR as prognostic factors in gastric cancer. *Histol. Histopathol.* 2000; 15: 455-62.
 13. Shi H, Xu JM, Hu NZ, Xie HJ. Prognostic significance of expression of cyclooxygenase-2 and vascular endothelial growth factor in human gastric carcinoma. *World J. Gastroenterol.* 2003; 9: 1421-6.
 14. Barros R, da Costa IT, Pinto-de-Sousa J et al. CDX2 autoregulation in human intestinal metaplasia of the stomach: impact on the stability of the phenotype. *Gut.* 2011; 60 (3): 290-8.
 15. Barros R, Camilo V, Pereira B et al. Pathophysiology of intestinal metaplasia of the stomach: emphasis on CDX2 regulation. *Biochem. Soc. Trans.* 2010; 38 (2): 358-3.
 16. Alves MK, Ferrasi AC, Lima VP et al. Inactivation of COX-2, HMLH1 and CDKN2A gene by promoter methylation in gastric cancer: relationship with histological subtype, tumor location and Helicobacter pylori genotype. *Pathobiology.* 2011; 78 (5): 266-276.
 17. Ferrasi AC, Pinheiro NA, Rabenhorst SH et al. Helicobacter pylori and EBV in gastric carcinomas: methylation status and microsatellite instability// *World J. Gastroenterol.* 2010; 16 (3) : 312-5
 18. Kang JM, Lee BH, Kim N, Lee HS. CDX1 and CDX2 expression in intestinal metaplasia, dysplasia and gastric cancer. *J. Korean Med. Sci.* 2011; 26 (5): 647-53.
 19. Kouraklis G, Katsoulis IE, Theocharis S, Tsourouflis G, Xipolitas N, Glinavou A, Sioka C, Kostakis A. Does the expression of cyclin E, pRb, and p21 correlate with prognosis in gastric adenocarcinoma? *Dig. Dis. Sci.* 2009; 54: 1015-20.
 20. Lazar D, Taban S, Ardeleanu C, Simionescu C, Sporea I, Cornianu M, Vernic C. Immunohistochemical expression of the cyclooxygenase-2 (CDX-2) in gastric cancer. The correlations with the tumor angiogenesis and patients' survival. *Rom. J. Morphol. Embryol.* 2008; 49 : 371-9.
 21. Leung WK, To KF, Chu ES, Chan MW, Bai AH, Ng EK, Chan FK, Sung JJ. Potential diagnostic and prognostic values of detecting promoter hypermethylation in the serum of patients with gastric cancer. *Br. J. Cancer.* 2005; 92: 2190-4.
 22. Liu F, Pan K, Zhang X, Zhang Y, Zhang L. Genetic variants in cyclooxygenase-2, expression and risk of gastric cancer and its precursors in a Chinese population. *Gastroenterology.* 2006; 130: 1975-84.
 23. Otsubo T, Akiyama Y, Yanagihara K, Yuasa Y. SOX2 is frequently downregulated in gastric cancers and inhibits cell growth through cell cycle arrest and apoptosis. *Br. J. Cancer.* 2008; 98: 824-31.
 24. Scartozzi M, Galizia E, Freddari F, Berardi R. Molecular biology of sporadic gastric cancer: prognostic indicators and novel therapeutic approaches. *Cancer Treat. Rev.* 2004; 30: 451-9.

Реферат

РОЛЬ ГЕНОВ-РЕГУЛЯТОРОВ КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА В РАЗВИТИИ РАКА ЖЕЛУДКА

Чорнобай А.В., Чорнобай М.А.

Ключевые слова: рак желудка, маркеры канцерогенеза, ген TGF- β 1

Среди наиболее важных проблем онкологии является весьма актуальной задача изучения диагностической и прогностической значимости некоторых маркеров канцерогенеза: частоты выявления и определения уровней рецепторов EGFR, Ki-67, TGF- β 1, определяемых иммуногистохимическим и иммуносорбентными методами, и мутаций в некоторых онкогенах при развитии рака желудка у человека. Последние, наряду с другими онкогенами, супрессорными генами и секреторными белками, рассматриваются в качестве перспективных маркеров, характеризующих биологическое поведение опухоли, и позволяют индивидуализировать подходы к назначению терапии больным раком желудка. Однако молекулярно-генетические факторы, лежащие в основе канцерогенеза рака желудка кишечного и диффузного типов, различные. Так, потеря гетерозиготности и мутация p53, уменьшение экспрессии p27, экспрессия циклина E и 6.0-kb транскрипты 3-met гена вовлечены в процесс малигнизации от предраковых изменений в развитии интестинального типа рака желудка. Потеря гена DCC, мутации в гене APC, потеря гетерозиготности (LOH) 1q, потеря p27, уменьшение экспрессии рецептора фактора роста опухоли (TGF) - β типа I и амплификация гена HER2 часто связаны с поздней стадией карциномы интестинального типа. С другой стороны, потеря гетерозиготности в хромосоме 17p, мутация или потеря гетерозиготности p53 и мутация или потеря E-кадгеринов преимущественно вовлечены в развитие низкодифференцированных диффузных форм рака желудка. Ген EGFR (HER1) и TGF- β 1 кодируют рецептор эпидермального фактора роста, является мембранной тирозинкиназой и участвует в регуляции многих клеточных процессов. Гиперэкспрессия данных генов наблюдается практически во всех опухолях эпителиального происхождения. Карциномы желудка экспрессируют EGFR почти в половине случаев. Причастность TGF- β 1 в патогенез рака желудка указывает на возможность использования ингибиторов данного рецептора для терапии злокачественных новообразований желудка.

Summary

THE ROLE OF CELL CYCLE REGULATORY GENES IN THE DEVELOPMENT OF STOMACH CANCER

Chernobay A. V., Chernobay M. A.

Key words: stomach cancer, carcinogenesis markers, TGF- β 1 gene

Among the most important challenges in oncology, the task of studying diagnostic and prognostic significance of some carcinogenesis markers is absolutely relevant, and namely the frequency of detection and identification of levels of EGFR, Ki-67, TGF- β 1 receptors detected by immunohistochemical and immunosorbent methods, and mutations in some oncogenes through the progression of cancer stomach in humans. The latter, along with other oncogenes, suppressor genes and secretory proteins, are considered as perspective markers that characterize the biological behaviour of the tumour and allow clinicians to adhere the patient-centred approaches in choosing proper therapy for patients with stomach cancer. However, the molecular genetic factors underlying the carcinogenesis of stomach cancer of the intestinal and diffuse types are different. Thus, the loss of heterozygosity and the mutation of p53, reduction of p27 expression, cyclin E expression and 6.0-kb transcripts of the 3-met gene are involved in the process of malignancy from precancerous changes.

cerous changes to the development of the intestinal type of RH. Loss of the DCC gene, mutations in the APC gene, loss of heterozygosity (LOH) 1q, loss of p27, tumour growth factor (TGF) - β receptor type I (I) and the amplification of the HER2 gene are often associated with the late stage of intestinal carcinoma. On the other hand, the loss of heterozygosity in chromosome 17b, the mutation or loss of heterozygosity of p53, and the mutation or loss of E-cadherins are mainly involved in the development of low-differentiated diffuse forms of stomach cancer. The gene EGFR (HER1) and TGF- β 1 encode an epidermal growth factor receptor, which is a membrane tyrosine kinase, and is involved in the regulation of many cellular processes. Hyperexpression of these genes is observed in virtually all tumours of epithelial origin. Gastric carcinoma expresses EGFR in almost half of cases. The involvement of TGF- β 1 in the pathogenesis of stomach cancer indicates the potential use of inhibitors of this receptor for the treatment of malignant tumours of the stomach.

УДК 616.724-038

Яценко П.І.

ВИДИ ДИСФУНКЦІОНАЛЬНИХ СТАНІВ СКРОНЕВО-НИЖНЬОЩЕЛЕПНОГО СУГЛОБУ ЗА ЕТІОЛОГІЄЮ ТА ОСОБЛИВОСТЯМИ ЇХ ПАТОГЕНЕЗУ

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

Численні публікації у фахових стоматологічних та загальномедичних виданнях за останні кілька років відображають зростаючий інтерес до проблеми дисфункціональних станів скронево-нижньощелепного суглобу (СНЩС), що пояснюється значною кількістю таких пацієнтів, поліморфізмом клінічних проявів, пов'язаних з різною етіологією цих станів, особливостями патогенезу, що обумовлює труднощі їх діагностики і лікування. Визначено, що до ведучих чинників у розвитку дисфункціональних станів СНЩС відносять оклюзійно-артикуляційні, нейром'язові порушення, хронічну травму суглоба. Основними факторами в розвитку оклюзійно-артикуляційної дисфункції є кінцеві дефекти зубних рядів, порушення міжальвеолярних відстаней в зв'язку з підвищеною стертістю жувальних поверхонь зубів, прикус, що знижується, та ін. Вважається, що провідною ланкою у розвитку нейром'язового синдрому є м'язовий спазм. Неврогенний фактор у розвитку нейром'язового виду дисфункції СНЩС характерний для осіб з лабільною нервовою системою. До причин розвитку травматичної дисфункції СНЩС відносять неадекватно тривалі лікувальні заходи стоматологіє, коли пацієнт з відкритим ротом годинами проводить в кріслі лікаря при реставрації зубів, знятті відбитків, складному видаленні нижніх молярів. Існує поступальна та багатфакторна концепція розвитку дисфункції СНЩС. Тому пошук ведучих ланок механізмів розвитку окремих видів дисфункцій СНЩС є постійним процесом, що мотивує фахівців і відкриває нові можливості використання сучасних методик обстеження пацієнтів для об'єктивізації диференціально-діагностичного процесу і проведення адекватного ефективного лікування.

Ключові слова: скронево-нижньощелепний суглоб, дисфункції, етіологія, патогенез.

Дана робота є фрагментом НДР кафедри ортопедичної стоматології і імплантології УМСА по комплексній темі: «Нові технології, сучасні і вдосконалені зуботехнічні матеріали в реабілітації хворих з патологією зубощелепної системи (державний реєстраційний № 0111U006304).

Щелепно-лицева область, за даними ряду топографоанатомів і фізіологів, входить в так звану стоматогностичну систему. Під стоматогностичною системою розуміється комплекс взаємодіючих структур і функцій голови і шиї. Робота системи залежить від нормального функціонування кожної з її частин. Навіть незначні порушення в стоматогностичній системі, що включає кістки мозкового і лицевого черепа, нижню щелепу, зуби, під'язикову кістку, ключиці, грудину і пов'язані з ними м'язи і зв'язки, дентоальвеолярні суглоби, судинну, лімфатичну і нервову системи цих зон, відображаються на анатомо-функціональних характеристиках всіх компонентів скронево-нижньощелепного суглобу (СНЩС), що входять в цю систему, тобто сприяють виникненню м'язово-суглобових дисфункцій [1].

Численні публікації у фахових стоматологічних та загальномедичних виданнях за останні кілька років відображають зростаючий інтерес

до проблеми дисфункціональних станів СНЩС, що пояснюється значною кількістю таких пацієнтів, поліморфізмом клінічних проявів, що обумовлює недостатню вивченість цього питання, труднощі діагностики і лікування, і ставлять ці захворювання в ряд важливих проблем медичної науки [2]. Образно помічено, що контингент хворих з дисфункціями СНЩС, у яких виникають складні діагностичні задачі не тільки перед стоматологами, а й перед невропатологами, отоларингологами, вертебрологами, а іноді і психіатрами. [3].

Багаторічний науково-практичний досвід вивчення дисфункціональних станів СНЩС, особливо за останні 20 років, визначив їх частоту. Клінічні ознаки суглобових дисфункцій, згідно з публікаціями провідних фахівців 90 років минулого сторіччя, виявлялися у 14-40% усього населення, а у останні роки патологія СНЩС серед уражень зубо-щелепного апарату займає третє місце після карієсу і захворювань пародонта.