

ВПЛИВ МУТАЦІЇ ГЕНІВ *MTHFR* ТА *MMP-12* НА АКТИВНІСТЬ ПРООКСИДАНТНИХ ТА ПРОФІБРОТИЧНИХ АГЕНТІВ ТА РІВЕНЬ ГОМОЦИСТЕЇНУ У ХВОРИХ НА РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ



І. Ф. Хурані

Адреса для листування:
Хурані Іяд Сакід
1018, Вінниця, вул. Пирогова, 56
Вінницький національний медичний
університет ім. М.І. Пирогова
E-mail: drhourani@yahoo.com

Ключові слова: рак грудної залози, мутації генів *MTHFR* та *MMP-12*, гомоцистеїн, оксидантний стрес, маркери запалення, ТФР- β_1 , оксипролін.

Дослідження присвячено вивченню ролі мутацій гена метилентетрагідрофолатредуктази (*MTHFR*) та матриксної металопротеїнази (*MMP-12*) в активації медіаторів запалення, прооксидантних та профібротичних агентів у хворих на рак грудної залози. Встановлено, що поширеність мутації гена *C677T MTHFR* у пацієнтів з раком грудної залози є вищою, ніж в загальній популяції. У хворих з гетерозиготною СТ і особливо гомозиготною ТТ алелю гена *MTHFR* вірогідно підвищується рівень гомоцистеїну, інтерлейкіну-6, С-реактивного протеїну, трансформуючого фактора росту-1, вільного оксипроліну та маркерів оксидативного стресу. Це підвищує ризик розвитку тромбоемболій, фіброзу легень і печінки, особливо після хіміо- та променевого лікування. Поліморфізм в гені *MMP-12* не асоціюється з гіпергомоцистеїнемією та системними змінами вмісту трансформуючого фактора росту-1, інтерлейкіну-6, С-реактивного протеїну, маркерів оксидативного стресу в сироватці крові, але в поєднанні з мутацією *C677T MTHFR* посилює негативний вплив останньої.

ВСТУП

На сьогодні велика увага дослідників приділяється вивченню ролі окремих генів у розвитку різних патологічних процесів. Патогенез цілого ряду захворювань пов'язаний з одночасним впливом пошкоджувальних факторів навколишнього середовища і порушень в генах. Такі захворювання називають мультифакторіальними, вони становлять 92% усієї патології людини [1, 2, 5].

При лікуванні раку грудної залози (РГЗ) пошкоджувальна дія опромінення та хіміотерапії розповсюджується не лише на пухлину, але й на ряд органів. Фіброз легень і печінки, мукозити, судинні та тромбоемболічні ускладнення хіміо- та променевого лікування можна віднести до мультифакторіальних захворювань і ступінь їх вираженості при стандартних схемах хіміо- та променевої терапії, очевидно, зумовлений генетичними відмінностями.

Фібротичні зміни в органах у відповідь на дію променевої терапії відбуваються завдяки активації прооксидантних та профібротичних факторів, рівень яких в організмі є генетично детермінованим. В попередніх дослідженнях нами було встановлено, що зниження резистентності легеневої тканини до хіміо- і радіотерапії у щурів різних генетичних ліній було пов'язано зі збільшенням в сироват-

ці крові рівня трансформуючого фактору росту (ТФР- β_1) та С-реактивного протеїну (СРП) на тлі зниження активності ендогенної антиоксидантної системи [7].

Один із компонентів фіброгенезу — депозиція екстрацелюлярного матриксу, а саме — порушення рівноваги між синтезом колагену і його деградацією [11]. У розщепленні колагену основна роль належить протеолітичним ферментам — матриксним металопротеїназам (ММР), що належать до групи катепсінів. ММР відіграють важливу роль в ембріо-, морфо-, ангиогенезі, інволюції тканин, а також у деградації позаклітинного матриксу при аутоімунних хворобах, фіброзі легень, інвазії пухлинних клітин і метастазуванні [13]. В експерименті доведена роль *MMP-12* при розвитку індукованої сигаретним димом ефіземи. Описана роль мутації AG гена *MMP-12* при хронічних обструктивних хворобах легень у людей [8]. Доведено, що у гомозиготних носіїв алелю А ризик пневмофіброзу зростає майже втричі [14]. Активацію *MMP-12* розглядають як один із механізмів реалізації профіброгенної дії ТФР- β_1 в легеневій тканині [10]. Однак до сьогодні поліморфізм гена *MMP-12* у хворих на РГЗ і його роль в ускладненнях хіміо- та променевого лікування не вивчали.

Відомо, що порушення обміну сульфгідрильної амінокислоти гомоцистеї-

ну — гіпергомоцистеїнемія — є одним із факторів печінкового та кардіального фіброгенезу [4, 15]. Є повідомлення і про можливу патогенетичну роль гомотицистеїну у розвитку та прогресуванні РГЗ [12]. Гіпергомоцистеїнемія є незалежним від гіперліпідемії чинником ризику розвитку атеросклерозу, артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, аденоми і раку товстої кишки, склерозу та фіброзу внутрішніх органів.

Відомо, що рівень гомотицистеїнемії генетично-детермінований і залежить від поліморфізму С677Т в гені метилентетрагідрофолатредуктази (*MTHFR*) — ферменту, який регулює реметилування гомотицистеїну. У осіб, гомозиготних за даною мутацією (генотип Т/Т), особливо часто розвиваються побічні ефекти при хіміотерапії злоякісних пухлин. Доведено, що поліморфізм С677Т впливає на ефективність застосування протипухлинних засобів флуороурацилу та метотрексату [9, 16]. Можливо, генотипування за поліморфізмом С677Т дозволить виділити різні генотипи за фармакогенетичними ефектами хіміотерапії у різних пацієнтів, що дозволить персоналізувати фармакотерапію [6].

Наявність у хворих на РГЗ Т/Т генотипу є фактором, обтяжуючим перебіг захворювання [3]. Нами було показано, що хворі з РГЗ — гомозиготи ТТ мають підвищену схильність до розвитку хіоморфноіндукованого пневмофіброзу. Можливо, цей ефект реалізується через ряд біохімічних порушень (як гіпергомотицистеїнемія, активація процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), запалення та фіброгенезу). Тому вивчення впливу мутації генів *MTHFR* та *MMP* на біохімічні зміни в сироватці крові хворих на РГЗ допоможе більш повно розкрити механізм розвитку постхіміо-променевих ускладнень і розробити патогномонічні методи їх профілактики.

Метою дослідження було вивчити вплив мутації С677Т гена *MTHFR* та А-82G гена *MMP-12* на рівень гомотицистеїну, активність прозапальних, прооксидантних та профіброботичних факторів в сироватці крові хворих на РГЗ.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

В дослідженні взяли участь 72 хворих репродуктивного віку ($47,9 \pm 8,5$ року) з І–ІІ стадією РГЗ, які проходили лікування у Вінницькому обласному клінічному онкодиспансері в 2009–2011 рр. В усіх хворих визначали поліморфізм С677Т гена *MTHFR* та rs2276109 А-82G гена *MMP-12*. Геномну ДНК виділяли з лейкоцитів периферійної крові за допомогою реагента «ДНК-експрес-кров», поліморфну ділянку генів ампліфікували методом полімеразної ланцюгової реакції з використанням альельспецифічних олігонуклеотидних праймерів

(ЛіТех, Росія). Ампліфікацію проводили на ампліфікаторі «Терцик» (ДНК-Технологія, Росія). Продукти ампліфікації виявляли за допомогою електрофорезу в 3% агарозному гелі при напрузі 10–15 В на 1 см гелю. Гелі фарбували етидіумом бромідом з наступною візуалізацією результатів в УФ-світлі.

Вміст вільного оксипроліну в сироватці крові визначали за реакцією з пара-диметиламінобензальдегідом. Вміст СРП — імуноферментним методом за набором «hsCRP ELISA» (DRG, США) відповідно до інструкції фірми-виробника. Вміст ТФР- β_1 — за набором «TGF- β » (Biosource, Europe S.A.). Рівень загального гомотицистеїну в сироватці крові визначали імуноферментним методом за набором «Homocysteine EIA» (Axis-Shield, Англія) на аналізаторі STAT FAX 303/PLUS. Вміст інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) в сироватці крові визначали імуноферментним методом з використанням стандартного набору «ІЛ-6 ELISA» (Diacclone, Франція) відповідно до інструкції фірми-виробника. Концентрацію малонового діальдегіду та карбонільних груп білків визначали в сироватці крові.

Для оцінки результатів дослідження обчислювали значення середнього арифметичного і похибку середнього ($X \pm m$). Для представлення якісних характеристик використовували показник частоти ознаки (%) і вказували похибку частки (%). Для порівняння середніх показників вибірок до і після дії застосовували критерій Стьюдента для зв'язаних вибірок (у разі нормального закону розподілу), або Т-критерій Вілкоксона (у разі відмінності закону розподілу від нормального). Відмінність вважалася статистично значущою при рівні значущості $p < 0,05$. Для виявлення зв'язку між ознаками застосовували методи кореляційного аналізу: обчислювали коефіцієнт кореляції Пірсона (у разі нормального закону розподілу) або показник рангової кореляції Спірмена л (у разі відмінності закону розподілу від нормального). Розрахунки проводили за допомогою пакета статистичного аналізу МЕДСТАТ.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Частота гомозиготного носійства мутації С677Т в гені *MTHFR* серед жителів Вінницької області становить, за даними літератури, близько 11,0% [3]. Отримані нами результати свідчать, що серед 72 хворих на РГЗ мутації С677Т виявлено у 58,3% пацієнток (гетерозигот СТ — 36,1%, гомозигот ТТ — 22,2%), гомозигот СС (дикий тип) відмічено лише 41,7%. Отже, серед хворих на РГЗ значно переважають особи з генетично-детермінованою схильністю до гіпергомотицистеїнемії.

При проведенні біохімічного аналізу сироватки крові пацієнток з РГЗ середній показник рівня гомотицистеїну

становив $12,2 \pm 0,25$ мкмоль/л (табл. 1). Відзначались значні коливання рівня гомотицистеїну від 7,2 до 16,7 мкмоль/л, при чому гіпергомотицистеїнемія (концентрація вища за 15 мкмоль/л) виявлялася у 15,3% обстежених, що також перевищує поширеність гіпергомотицистеїнемії в популяції Подільського регіону, яка зустрічається у 10% здорових осіб [3]. Гіпергомотицистеїнемія у хворих на РГЗ асоціювалася з носійством Т-алелю: вміст гомотицистеїну у гетерозигот СТ і особливо у гомозигот ТТ достовірно перевищував такий у гомозигот дикого типу (СС) на 9,0 та 33,3% відповідно. Гіпергомотицистеїнемія реєструвалася у 3,3% хворих на РГЗ з генотипом СС і у 50,0% хворих з генотипом ТТ.

В сироватці крові пацієнток з РГЗ з різним генотипом *MTHFR* виявлялись суттєві відмінності у концентрації профіброботичних факторів ТФР- β_1 та оксипроліну — маркера деструкції колагенових білків сполучної тканини (див. табл. 1). Так, у пацієнтів з генотипом СС рівень ТФР- β_1 коливався від 112 до 154 пг/мл і в середньому становив $130 \pm 1,89$ пг/мл. В сироватці крові пацієнтів з генотипом СТ та ТТ він був на 5,4 та 33,1% вищим, ніж у гомозигот СС. Рівень вільного оксипроліну в сироватці крові у гомозигот ТТ також суттєво перевищував такий у гомозигот дикого типу (СС).

При аналізі базальних рівнів маркерів запального процесу — інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та С-реактивного протеїну (СРП) в сироватці крові хворих з РГЗ залежно від генотипу *MTHFR* були виявлені суттєві відмінності (табл. 1). Так, у гомозигот дикого типу (СС) вміст інтерлейкіну-6 в сироватці крові коливався від 4,32 до 10,2 пг/мл і в середньому становив $7,17 \pm 0,23$ пг/мл. У носіїв Т-алелю реєструвались достовірно вищі рівні цього прозапального та профіброботичного регулятора: у гетерозигот СТ вміст інтерлейкіну-6 перевищував такий у гомозигот СС на 40,9%, а у гомозигот ТТ — на 78,5%. Подібні міжгрупові відмінності виявлялись і щодо рівня СРП: його вміст у гетерозигот СТ та гомозигот ТТ був вищим на 15,7 та 23,6%, відповідно, ніж у гомозигот дикого типу.

Поліморфізм С677Т гена *MTHFR* відображався на активності оксидативних процесів у пацієнтів з РГЗ (див. табл. 1). Так, у гомозиготних носіїв мутації (ТТ) вміст маркерів окисної деструкції ліпідів та білків — МДА та карбонільних груп — в сироватці крові перевищував такий у гомозигот дикого типу (СС) на 49,0 та 38,3% відповідно. Більш високі рівні МДА (малонового діальдегіду) та карбонільних груп білків (на 11,3 та 13,6%) реєструвались і у гетерозигот СТ.

Мутації в *MMP-12* значно менше вплинули на біохімічні зміни в сироватці крові хворих на РГЗ (див. табл. 2). Так при аналізі вмісту гомотицистеїну

достовірних відмінностей між носіями генотипу AA та AG не виявлялось. Слід відзначити, що серед 18 пацієнтів з РГЗ з прогностично більш сприятливим (за даними літератури) щодо ризику пневмофіброзу генотипом AG *MMP-12*, половина (9 осіб) були носіями алелю Т677 і мали підвищений рівень гомоцистеїну в 33,3% випадків. Середній рівень гомоцистеїну в групі осіб з генотипом AA — носіїв Т-алелю, був дещо меншим, ніж у осіб з генотипом AG, що, очевидно, зумовлено більш високою часткою гетерозигот СТ (57,6%) в цій групі.

При аналізі маркерів фіброзу залежно від генотипу *MMP-12* суттєвих міжгрупових відмінностей не виявляли, за винятком більш високого вмісту оксипроліну в сироватці крові у осіб з генотипом AG — носіїв алелю Т667.

При аналізі вмісту прозапальних маркерів і маркерів оксидативного стресу в сироватці крові залежно від генотипу *MMP-12* достовірних відмінностей не виявлено. Зауважимо, що вміст ІЛ-6 та СРП

у носіїв генотипів AG + *MTHFR-667T* та AA + *MTHFR-667T* також був зівставним.

Ранжирування рівня гомоцистеїну показало, що збільшення базальних рівнів профіброгенних та прозапальних медіаторів в сироватці крові пацієнтів з РГЗ асоціюється з розвитком гіпергомоцистеїнемії (табл. 3). Зокрема, вміст ТФР-β₁, ІЛ-6, СРП у пацієнтів з РГЗ без гіпергомоцистеїнемії був достовірно нижчим на 16,6, 40,0 та 23,4%, ніж у пацієнтів з високим рівнем гомоцистеїну. Відповідно у пацієнтів з гіпергомоцистеїнемією вміст вільного оксипроліну, маркерів пероксидації ліпідів та білків також був вищим, ніж у пацієнтів з нормогомоцистеїнемією. Виявлені закономірності підтвердили і результати кореляційного аналізу: тісні зв'язки виявляли між вмістом гомоцистеїну з одного боку та рівнем ТФР-β₁, ІЛ-6, маркерів оксидативного стресу — з іншого.

Таким чином, поширеність мутації гена *C677T MTHFR* у пацієнтів з РГЗ є високою, ніж у загальній популяції. Вказа-

ний поліморфізм детермінує відмінності не лише у базальному рівні гомоцистеїну в сироватці крові, а й у вмісті вагомих регуляторів фібротичних та запальних процесів — ТФР-β₁, ІЛ-6.

Більш високий рівень профіброгенних та прозапальних медіаторів може детермінувати підвищену схильність до розвитку гіперкоагуляторних, судинних і склеротичних процесів, особливо після проведення хіміо- та променевої терапії. У таких хворих підвищений ризик розвитку тромбоемболій, кардіосклерозу, пневмо- і гепатофіброзу.

Поліморфізм в гені *MMP-12* не асоціюється з гіпергомоцистеїнемією та системними змінами вмісту ТФР-β₁, ІЛ-6, СРП, маркерів оксидативного стресу в сироватці крові, але в поєднанні з мутацією *C677T MTHFR* посилює її негативний вплив.

ВИСНОВКИ

1. Поліморфізм гена *C677T MTHFR* у хворих на РГЗ виявляють в 5 разів частіше, ніж в загальній популяції осіб Подільського регіону, що приводить до збільшення кількості осіб з генетично-детермінованою схильністю до гіпергомоцистеїнемії, особливо при гомозиготному Т/Т генотипі.

2. Гіпергомоцистеїнемія тісно корелює з маркерами запалення, фіброгенезу та оксидативного стресу (ТФР-β₁, г=0,66; ІЛ-6, г=0,64; оксипроліну, г=0,54; МДА, г=0,70; карбонільних груп білків г=0,61), що може бути прогностично несприятливим фактором в лікуванні хворих на РГЗ.

Вивчення впливу вищезгаданих факторів на прогноз перебігу та лікування РГЗ є перспективним напрямком для подальших наукових досліджень.

ЛІТЕРАТУРА

- Дидковський Н.А., Жарова М.А. (2005) Наследственные факторы при болезнях органов дыхания. Пульмонология, 4: 53–60.
- Кулікова Н.А., Ковальчук Л.Е. (2004) Медична генетика. Тернопіль: Укрмедкнига. 188 с.
- Пентюк О.О., Луцук М.Б., Зацько Н.В. та ін. (2008) Патогенетичні аспекти гіпергомоцистеїнемії та перспективи створення лікарських засобів для лікування патології, асоційованої з порушеннями обміну гомоцистеїну. Biomedical and Biosocial Anthropology, 10: 297–303.
- Пентюк Н.О. (2011) Метаболічні предиктори фіброзу печінки у хворих на хронічні гепатити. Експериментальна та клінічна медицина, 1: 134–138.
- Путинцева Г.І. (2008) Медична генетика. К.: Медицина. 392 с.
- Федота О.М., Рижко П.П., Рощенко Л.В. та ін. (2010) Поліморфізм *C677T* гена *MTHFR* у хворих на псоріаз. Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, 920: 37–41.
- Хурані І.Ф. (2011) Вплив кверцетину та тіотріазоліну на хіміопроменеве пошкодження легень у щурів різних генетичних ліній. Фармакологія та лікарська токсикологія, 3: 57–63.
- Черняев А.Л., Самсонова М.В. (2011) Воспаление при хронической обструктивной болезни легких. Consilium Medicum Ukraine, 1: 9–14.
- Fernandez-Peralta A.M., Daimiel L., Nejda N. et al. (2010) Association of polymorphisms *MTHFR C677T* and *A1298C* with risk of colorectal cancer, genetic and epigenetic characteristic of tumors, and response to chemotherapy. Int. j. colorectal dis., 25(2): 141–51.
- Kang H., Cho S., Lee C. et al. (2007) Transforming growth factor (TGF)-β₁ stimulates pulmonary fibrosis and inflammation via a Bax-dependent, bid-activated pathway that involves matrix metalloproteinase-12. J. boill. chem., 282(10): 7723–7732.
- Laurent G.L., Bates P.C., Sparrow M.C. et al. (1978) Muscle protein turnover in the adult fowl, 3: col-

Таблиця 1 Вміст гомоцистеїну, маркерів запалення, оксидативного стресу і фіброгенезу у хворих на РГЗ в залежності від генотипу *MTHFR* (M±m)

Біохімічні показники	<i>MTHFR</i> CC, n=30	<i>MTHFR</i> CT, n=26	<i>MTHFR</i> TT, n=16	Середній показник по групі n=72
Гомоцистеїн, мкмоль/л	11,1±0,28	12,1±0,36*	14,8±0,34*#	12,2±0,25
ІЛ-6, пг/мл	7,17±0,23	10,1±0,28*	12,8±0,56*#	9,48±0,32
СРП, мг/л	4,78±0,23	5,53±0,23*	5,91±0,29*	5,30±0,15
МДА, мкмоль/л	6,91±0,15	7,69±0,20*	10,3±0,26*#	7,94±0,19
Карбонільні групи, моль/мг білку	0,81±0,02	0,92±0,02*	1,12±0,03*#	0,92±0,02
ТФР-β ₁ , пг/мл	130±1,89	137±2,33*	173±3,68*#	142±2,43
Оксипролін, мкмоль/л	13,3±0,34	14,0±0,35	16,2±0,24*#	14,2±0,24

Примітка: 1.* — показник є достовірним (p<0,05) по відношенню до групи CC. 2.*# — показник є достовірним (p<0,05) по відношенню до групи СТ.

Таблиця 2 Вміст гомоцистеїну, маркерів запалення, оксидативного стресу і фіброгенезу у хворих на РГЗ в залежності від генотипу *MMP-12* (M±m)

Біохімічні показники	<i>MMP-12</i> AA, n=54	<i>MMP-12</i> AG, n=18	<i>MMP-12</i> AG + <i>MTHFR-667T</i> , n=9	<i>MMP-12</i> AA + <i>MTHFR-667T</i> , n=33
Гомоцистеїн, мкмоль/л	12,1±0,28	12,7±0,53	14,2±0,47	12,8±0,38#
ІЛ-6, пг/мл	9,43±0,39	9,63±0,54	11,4±0,47	11,1±0,41
СРП, мг/л	5,21±0,16	5,58±0,37	5,82±0,47	5,64±0,19
МДА, мкмоль/л	7,91±0,23	8,02±0,36	9,07±0,47	8,57±0,29
Карбонільні групи, моль/мг білку	0,91±0,02	0,92±0,03	1,01±0,04	1,00±0,03
ТФР-β ₁ , пг/мл	141±2,89	145±4,49	157±5,67	149±3,98
Оксипролін, мкмоль/л	13,8±0,23	15,3±0,58*	16,2±0,65	14,4±0,29#

Примітка: 1.* — показник є достовірним (p<0,05) по відношенню до групи *MMP-12* AA. 2.# — показник є достовірним (p<0,05) по відношенню до групи *MMP-12* AG+*MTHFR-667T*.

Таблиця 3 Вміст біохімічних маркерів в сироватці крові пацієнтів з РГЗ (n=72) в залежності від ранжирування рівня ГЦ (M±m)

Показники	Ранжирування рівня ГЦ		Коефіцієнти кореляції з рівнем ГЦ
	< 15 мкмоль/л (n=61)	>15 мкмоль/л (n=11)	
ТФР-β ₁ , пг/мл	138±2,40	161±6,25 p < 0,01	0,66
Оксипролін, мкмоль/л	13,7±0,22	16,7±0,45 p < 0,01	0,54
ІЛ-6, пг/мл	8,93±0,30	12,5±0,82 p < 0,01	0,64
СРП, мг/л	5,12±0,16	6,32±0,37 p < 0,05	0,44
МДА, мкмоль/л	7,57±0,18	10,0±0,38 p < 0,001	0,7
Карбонільні групи, нмоль/мг білка	0,88±0,02	1,08±0,03 p < 0,001	0,61

lagen content and turnover in cardiac and skeletal muscles in the adult fowl (*Gallus domesticus*) and the changes during stretch-induced growth. *Biochem. J.*, 176: 419–427.

12. Lu M., Wang F. Qiu J. (2010) Methionine synthase A2756G polymorphism and breast cancer risk: a meta-analysis involving 18,953 subjects. *Breast. Cancer. Res. Treat.*, 123(1): 213–217.

13. Mac Dougall J.R., Matrisian L.M. (1995) Contributions of tumor and stromal matrix metalloproteinases to tumor progression, invasion and metastasis. *Cancer metastasis. rev.*, 14(4): 351–362.

14. Manetti M., Ibba-Manneschi L., Fatini C. et al. (2010) Association of a functional polymorphism in the matrix metalloproteinase-12 promoter region with systemic sclerosis in an Italian population. *J. rheumatol.*, 37 (9): 1852–1857.

15. Raaf L., Nol C., Cherifi M. et al. (2011) Myocardial fibrosis and TGF β expression in hyperhomocysteinemic rats. *Mol. cell. biochem.*, 344(1–2): 63–70.

16. Toffoli G., Russo A., Innocenti F. et al. (2003) Effect of methylenetetrahydrofolate reductase 677C→T polymorphism on toxicity and homocysteine plasma level after chronic methotrexate treatment of ovarian cancer patients. *Int. j. cancer.*, 103(3): 294–299.

ВЛИЯНИЕ МУТАЦИИ ГЕНОВ *MTHFR* И *MMP-12* НА АКТИВНОСТЬ ПРООКСИДАНТНЫХ И ПРОФИБРОТИЧЕСКИХ АГЕНТОВ И УРОВЕНЬ ГОМОЦИСТЕИНА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ГРУДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

И.Ф. Хуран

Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова

Резюме. Исследование посвящено изучению роли мутаций гена метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*) и матриксной металлопротеиназы (*MMP-12*) в активации медиаторов воспаления, прооксидантных и профибротических агентов у больных раком грудной железы. Установлено, что распространенность мутации гена *C677T MTHFR* у пациентов с раком грудной железы выше, чем в общей популяции. У больных с гетерозиготной СТ и особенно гомозиготной ТТ аллелью гена *MTHFR* достоверно повышается уровень гомоцистеина, интерлейкина-6, С-реактивного протеина, трансформирующего фактора роста- β_1 , свободного оксипролина и маркеров оксидативного стресса. Это повышает риск развития тромбоэмболии, фиброза легких и печени, особенно после химио- и лучевого лечения. Полиморфизм в гене *MMP-12* не ассоциируется с гипергомоцистеинемией и системными изменениями содержания трансформирующего фактора роста- β_1 , интерлейкина-6, С-реактивного протеина, маркеров оксидативного стресса в сыворотке крови, но в сочетании с мутацией *C677T MTHFR* усиливает ее негативное влияние.

Ключевые слова: рак грудной железы, мутации генов *MTHFR* и *MMP-12*, гомоцистеин, оксидантный стресс, маркеры воспаления, ТФР- β_1 , оксипролин.

MTHFR AND *MMP-12* GENES MUTATIONS EFFECT ON THE ACTIVITY OF PROOXIDANT AND PROFIBROTIC AGENTS AND HOMOCYSTEINE LEVELS IN PATIENTS WITH BREAST CANCER

I.F. Hourani

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnitsa

Summary. This thesis is devoted to the studying of the gene methylenetetrahydrofolate reductase (*MTHFR*) and matrix metalloproteinase (*MMP-12*) mutations in inflammation mediators activation, prooxidant and profibrotic agents in patients with breast cancer. It was found that the prevalence of *C677T MTHFR* mutations in patients with BC (breast cancer) is higher than in the general population. In patients with heterozygous CT and homozygous TT allele of *MTHFR* gene significantly increases homocysteine level, interleukin-6, CRP (C-reactive protein), TGF- β_1 (transforming growth factor), free oxypoline and markers of oxidative stress. This increases the risk of thromboembolism, pulmonary and liver fibrosis, especially after chemo-radiation therapy. Polymorphisms in *MMP-12* gene is not associated with systemic changes and hyperhomocysteinemia and systemic changes of TGF- β_1 content, interleukin-6, CRP, oxidative stress markers in serum, but in combination with the *S677T MTHFR* mutations, increases the negative impact of the latter.

Key words: breast cancer, *MTHFR* and *MMP-12* gene mutations, homocysteine, oxidative stress, markers of inflammation, TGF- β_1 , oxypoline.