

# Поліморфізм генів VEGF у хворих на рак сечового міхура

**В.С. Федевич, Ю.Б. Борис, Г.В. Макух**

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Львівська обласна клінічна лікарня

Інститут спадкової патології НАМНУ, м.Львів

У дослідженні взяли участь 26 хворих на рак сечового міхура (PCM). Перехідноклітинну карциному виявлено у 14 хворих у стадії T1, з них 12 – з неоплазією G2; у 9 пацієнтів у стадії T2 з неоплазією G2; у 3 хворих T3 із диференціацією G1. Генотипи досліджень проводили із праймерами для VEGF із використанням ПЛР/світлооптичний мікроскоп «Primo Star» при збільшенні 100 та 400 разів. При PCM дослідження гену VEGF виявило генотип GG у 57,6% хворих, генотип GC – у 34,6% та CC – у 7,6%. У здорових осіб генотипи представлені відповідно: GG – у 31,6%, генотип GC – у 53,4% та CC – у 16,1%. Генотип GG гена VEGF у хворих на PCM найчастіше виявлено у стадії T2 та G2 неоплазії у 40% пацієнтів, у стадії T1 та неоплазії G2 у 33,3% хворих, іноді у стадії T3 при неоплазії G3 – 20% випадків. Генотип CC гена VEGF виявлено у 2 хворих із 26 хворих на PCM, тому його показники не є репрезентативними при PCM.

**Ключові слова:** карцинома, сечовий міхур, генотип, фактор росту, фактор некрозу, поліморфізм, диференціація.

Кожного року у світі діагностують більше 10 млн хворих із злоякісними новоутвореннями.

В Україні за 2012 рік зареєстровано 5198 уперше виявлених випадків захворювання на рак сечового міхура, що склало 11,4 на 100 тис. населення, у 2013 році виявлено 5007 випадків уперше діагностованих пухлин сечового міхура, що склало 11,0 на 100 тис. населення [1].

Звертають увагу гендерні особливості у хворих з уперше виявленими пухлинами сечового міхура – 2012 році з 5198 хворих на рак сечового міхура було 4151 чоловіків та 1047 жінок, відповідно у 2013 році з 5007 уперше виявлених випадків захворювання на рак сечового міхура було 4051 чоловіків та 956 жінок. Це свідчить, що у чоловіків захворювання на дану патологію у 4 рази частіше, ніж у жінок.

На даному етапі велика кількість фундаментальних досліджень сфокусована на пошуку генетичних маркерів схильності до виникнення карциноми для здійснення ранньої діагностики та виявлення факторів, які дозволяють прогнозувати розвиток захворювання і оптимізувати метод лікування [2–6].

На сьогодні існує безліч даних, що підтверджують участь факторів росту, зокрема VEGF (фактор росту ендотелію судин) і TNF (фактор некрозу пухлини), відповідальних за мітогенну активність клітин, у розвитку та прогресуванні злоякісних новоутворень і, отже, є перспективними мішенями при використанні таргетної терапії [2, 4].

VEGF, який представляє собою глікопротеїн і є одним з найважливіших стимуляторів ангиогенезу в різноманітних за характеристиками здорових і уражених раком тканинах. Свої функції VEGF виконує через тирозин-кіназний рецептор, що розташований у мембрані ендотеліальних клітин [2].

Одним із основних факторів виживання і поширення пухлинних клітин є ангиогенез. Ключову роль у формуванні нової судинної мережі при розвитку пухлини відіграють ендотеліальні фактори росту судин – VEGF. Поява нових су-

дин спричинює прогресування захворювання, збільшуючи темпи росту пухлини та її здатність до метастазування. Оцінювання ангиогенезу пухлини є важливою для прогнозування перебігу хвороби і призначення хімотерапії при багатьох злоякісних пухлинах [4, 5].

**Мета дослідження:** вивчення впливу поліморфізму генів VEGF на протікання раку сечового міхура в залежності від стадії захворювання та ступеня неоплазії (G).

## Завдання:

1. Виявити різницю у співвідношенні генотипів GG, GC, CC у гені VEGF у хворих на рак сечового міхура та у здорових осіб.

2. Дослідити частоту генотипів GG, GC, CC гена VEGF у хворих на рак сечового міхура в залежності від стадії захворювання та ступеня неоплазії (G).

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження увійшли 26 хворих на PCM, які лікувалися в урологічному відділенні Львівської обласної клінічної лікарні у 2009–2015 роках. За результатами гістологічного дослідження у всіх хворих виявлено перехідно-клітинну карциному сечового міхура. Через малу вибірку хворих із плоско-клітинною карциною сечового міхура не включено у дослідження. Усі випадки карциноми сечового міхура були класифіковані за системою TNM відповідно до вимог Міжнародного протиракетного союзу.

Розподіл хворих за стадіями: 26 хворих: 1-а стадія – 14 хворих, з них у 12 при гістологічному обстеженні діагностовано помірно-диференційовану перехідно-клітинну карциному (G2). З 9 хворих стадії T2 в усіх виявлено перехідно-клітинну карциному середнього ступеня диференціації G2, у 3 хворих із перехідно-клітинною карциною у стадії T3 виявлено високодиференційований нееластичний процес G1.

Праймери для ампліфікації VEGF взяті із дослідження Lee та співавторів, умови ПЛР підбиралися експериментально. Для визначення G+405C поліморфізму ампліфіковані фрагменти довжиною 273 п.н. піддавали рестрикційному розщепленню ендонуклеазою BsmFI. Продукти рестрикції фракціонували у 2,2% агарозному гелі з бромистим етидієм і візуалізували в УФ-світлі. Генотипи VEGF ідентифікували по довжині отриманих в ході рестрикції фрагментів: GG, GC, CC.

Патоморфологічне дослідження проводили на світлооптичному мікроскопі «Primo Star», препарати фарбували гематоксилін-еозином, переглядали при збільшенні у 100 та 400 разів.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз даних за генотипуванням VEGF у хворих на PCM, представлений у таблиці, виявлено відмінності у розподілі частоти генотипів GG, GC, CC гена VEGF між основною групою пацієнтів (57,7%, 34,6%, 7,7%) та контролем (31,6%, 53,4%, 16,1%).

Аналіз хворих на РСМ з різними генотипами, абс. число (%)

Група	Генотип		
	GG	GC	CC
Хворі			
PCM n=26	1 (6,6%)	1 (11,1%)	-
T1G1 n=2	5 (33,3%)	5 (55,5%)	2
T1G2 n=12	6 (40%)	3 (33,3%)	-
T2G2 n=9	3 (20%)		-
T3G1 n=3	15 (57,69%)	9 (34,6%)	2 (7,69%)
Контроль, n=41	31,6%	53,4%	16,1%

Якщо проаналізувати хворих із РСМ, які мають генотип GG, то слід зауважити, що даний генотип найчастіше виявлений у хворих у стадії T2 і ступенем неоплазії G2 у 40% випадків, при пухлинах у стадії T1 та G2 – генотип GG, що виявляється дещо рідше – 33,3%. Найнижчий показник був у хворих із ступенем неоплазії G1, але у стадії T3, який становив 20% натомість 6,6% при T1 G1.

Генотип GC гена VEGF виявлений іноді у порівнянні з GG – 34,6%.

Якщо проаналізувати дані, наведені у таблиці, то найчастіше генотип GC гена VEGF виявлено у хворих РСМ у стадії T1G2 – у 55,6% випадків, за міри зростання, стадії по T, його виявлення знижувалось при T2 G2 – 33,3%, при T1G1 – 11,1%, у стадії T3 не був виявлений у жодного хворого.

**Полиморфизм генів VEGF у больных раком мочевого пузыря В.С. Федевич, Ю.Б. Борис, Г.В. Макух**

В исследовании участвовали 26 больных раком мочевого пузыря (РМП). Переходноклочеточную карциному выявлено у 14 больных в стадии T1, из них 12 – с неоплазией G2; у 9 пациентов в стадии T2 с неоплазией G2; у 3 больных T3 с дифференциацией G1. Генотипы исследованных проводили с праймерами для VEGF с использованием ПЦР/светооптического микроскопа «Primo Star» при увеличении 100 и 400 раз. При РМП исследования гена VEGF выявило генотип GG у 57,6% больных, генотип GC – у 34,6% и CC – у 7,6%. У здоровых лиц генотипы представлены соответственно: GG – у 31,6%, генотип GC – у 53,4% и CC – у 16,1% пациентов. Генотип GG гена VEGF у больных РСМ чаще всего обнаруживают в стадии T2 и G2 неоплазии у 40% пациентов, в стадии T1 и неоплазии G2 у 33,3% больных, иногда в стадии T3 при неоплазии G3 – 20% случаев. Генотип CC гена VEGF обнаружено у 2 больных из 26 с РМП, поэтому его показатели не являются репрезентативными при РМП.

**Ключевые слова:** карцинома, мочевого пузыря, генотип, фактор роста, фактор некроза, полиморфизм, дифференциация.

Генотип CC гена VEGF був виявлений у 2 хворих, тому його результати не є результативними при РСМ.

**ВИСНОВКИ**

1. У разі раку сечового міхура (PCM) дослідження гена VEGF виявило генотип GG у 57,6% хворих, генотип GC – у 34,6% та CC у 7,6%. У здорових осіб генотипи представлені відповідно: GG – у 31,6%, генотип GC – у 53,4% та CC – у 16,1%.

2. Генотип GG гена VEGF у хворих на РСМ найчастіше виявлено у стадії T2 та ступенем неоплазії G2 у 40% випадків, у стадії T1 та неоплазії G2 у 33,3% хворих, у стадії T3 при неоплазії G3 – 20% випадків.

3. Генотип CC гена VEGF виявлено у 2 із 26 хворих на РСМ, тому його показники не є репрезентативні при РСМ.

**VEGF gene polymorphism in patients with bladder cancer V. Fedevych, Y.B. Borys, G.V. Makuh**

We examined 26 patients with bladder cancer. In all of them the transitional cell cancer has been diagnosed: stage T1 in 14 patients (including G2 in 12 patients), stage T2G2 in 9 patients, stage T3G1 in 3 patients. Genetic tests of the VEGF primers were performed by PCR/light microscope «Primo Star» with magnification 100 and 400. In case of bladder cancer the following genotypes of VEGF gene have been found: genotype GG in 57,6% patients, genotype GC in 34,6% patients, and genotype CC in 7,6% patients. In the healthy persons the distribution of genotypes was as follows: genotype GG in 31,6% persons, genotype GC in 53,4% persons, and genotype CC in 16,1% persons. In the patients with bladder cancer the genotype GG of VEGF gene was found the most frequently in T2G2 stage in 40% patients, in stage T1G2 in 33,3% patients, less frequently in stage T3G3 in 20% cases. Genotype CC of VEGF gene was found only in 2 from 26 patients with bladder cancer, therefore its value is not representative for the bladder cancer.

**Key words:** carcinoma, bladder, genotype, growth factor necrosis factor, polymorphism, differentiation.

**Сведения об авторах**

Федевич Виталій Степанович – Львовская областная клиническая больница, 79000, г. Львов, ул. Черниговская, 7. E-mail: Fvs33@yandex.ru

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Эпидемиология злокачественных новообразований в Беларуси / И.В. Залуцкий [и др.] – Минск: Зорны верасень, 2006. – 207 с.  
 2. Identification of polymorphism within the vascular endothelial growth factor (VEGF) gene: correlation with variation in VEGF protein production / C.J. Watson [et al] // Cytokine. – 2000. – Vol. 12. – P. 1232–1235.  
 3. Ferrara N. The biology of VEGF and its receptors / N. Ferrara, H.P. Gerber, J. Le Coutre // Nat. Med. – 2003. – Vol. 9. – P. 669–676.  
 4. Vascular Endothelial Growth Factor Gene Polymorphisms and Risk of Primary Lung Cancer / S.J. Lee [et al] // Canc. Epid. Biom. and Prev. – Vol. 14. – P. 571–575.  
 5. Vascular endothelial growth factor polymorphisms in relation to breast cancer development and prognosis / Q. Jin [et al] // Clin. Cancer Res. – 2005. – Vol. 11, N 10. – P. 3647–3653.  
 6. Association of VEGF genetic polymorphisms with prostate carcinoma risk and clinical outcome / S. Star [et al] // Cytokine. – 2006. – Vol. 35, N 1–2. – P. 21–28.

Статья поступила в редакцию 06.10.2016