

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection / J. G. Kusters [et al.] // Clin Microbiol Rev. — 2006. — Vol. 19, № 3. — P. 449–490.
2. Cytokines, cytokine gene polymorphisms and Helicobacter pylori infection: Friend or foe? / C. Figueiredo [et al.] // World J Gastroenterol. — 2014. — Vol. 20, Is. 18. — P. 5235–5243.
3. Genotyping of IL-8-251 T > A yields prognostic information in patients with gastric carcinoma / C. Xiuyu [et al.] // Biomarkers. — 2013. — Vol. 18, Is. 7. — P. 559–564.
4. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer / E. M. El-Omar [et al.] // Nature. — 2000. — Vol. 404. — P. 398–402.
5. Increased risk of noncardia gastric cancer associated with proinflammatory cytokine gene polymorphisms / E. M. El-Omar [et al.] // Gastroenterology. — 2003. — Vol. 124. — P. 1193–1201.
6. Association of antral mucosal levels of interleukin 8 and reactive oxygen radicals in patients infected with Helicobacter pylori / Q. B. Zhang [et al.] // Clin Sci. — 1997. — Vol. 92. — P. 69–73.
7. Genetic factors involved in the development of Helicobacter pylori-related gastric cancer / N. Hamajima [et al.] // Cancer Sci. — 2006. — Vol. 97. — P. 1129–1138.
8. The polymorphism interleukin-8-251 A/T influences the susceptibility of Helicobacter pylori related gastric diseases in the Japanese population / M. Ohyauchi [et al.] // Gut. — 2005. — Vol. 54, № 3. — P. 330–335.
9. The interleukin-8-251 A allele is associated with increased risk of noncardia gastric adenocarcinoma in Helicobacter pylori-infected Koreans / B. D Ye [et al.] // J. Clin. Gastroenterol. — 2009. — Vol. 43, № 3. — P. 233–239.
10. Genetic factors involved in the development of Helicobacter pylori-related gastric cancer / N. Hamajima [et al.] // Cancer Sci. — 2006. — Vol. 97. — P. 1129–1138.
11. Helicobacter pylori seropositivity and cytokine gene polymorphisms / Y. Saijo [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 13. — P. 4445–4451.

Поступила 09.11.2015

УДК 575.21/.22(476)

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ФЕНОТИПИРОВАНИЯ И ГЕНОТИПИРОВАНИЯ ПО ПОЛИМОРФИЗМУ N-АЦЕТИЛИРОВАНИЯ У ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ ЮГО-ВОСТОЧНОЙ ПОПУЛЯЦИИ ЕВРОПЕОИДОВ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

*Т. В. Сатырова, Е. И. Михайлова, О. Ю. Баранов, Е. В. Воропаев, О. В. Осипкина*

Гомельский государственный медицинский университет

**Цель:** сравнительный анализ результатов фенотипирования и генотипирования по полиморфизму N-ацетилюрования у здоровых добровольцев Юго-Восточного региона Республики Беларусь.

**Материалы и методы.** У 30 здоровых добровольцев Юго-Восточного региона Республики Беларусь с помощью метода ПЦР-ПДРФ (PCR-RFLP) проведено определение генотипа NAT2 по 5 однонуклеотидным заменам (T341C, G590A, G857A, C282T, C481T).

**Результаты.** Доказано, что мутантные аллели имели место при любой активности N-ацетилтрансферазы ( $p = 0,08$ ). Количество мутантных аллелей гена NAT2 показало обратную умеренную ассоциацию со скоростью ацетилюрования ( $\tau = -0,633$ ,  $p < 0,0001$ ). Вероятность медленного фенотипа ацетилюрования возрастала по мере увеличения количества SNP ( $\tau = -0,657$ ,  $p < 0,0001$ ), а присутствие 4 однонуклеотидных замен указывало с высокой степенью достоверности на медленный фенотип ацетилюрования ( $p = 0,0007$ ).

**Вывод.** Одновременная оценка нескольких SNP в гене NAT2 повышает точность прогноза фенотипа ацетилюрования, но даже одновременная оценка 5 SNP не позволяет однозначно предсказать фенотип ацетилятора.

**Ключевые слова:** NAT2, генотип, полиморфизм, здоровые добровольцы.

## THE COMPARATIVE ANALYSIS OF PHENOTYPING AND GENOTYPING OF N-ACETYLATION POLYMORPHISM IN HEALTHY VOLUNTEERS FROM THE SOUTH-EAST CAUCASIAN POPULATION OF BELARUS

*T. V. Satyrova, E. I. Mikhailova, O. Yu. Baranov, E. V. Voropayev, O. V. Osipkina*

Gomel State Medical University

**Objective:** comparative analysis of phenotyping and genotyping of N-acetylation polymorphism in healthy volunteers from the south-east region of the Republic of Belarus.

**Material and methods.** We identified the genotype NAT2 in 30 healthy volunteers from the south-east region of the Republic of Belarus using the method PCR-RFLP by 5 mononucleotide changes (T341C, G590A, G857A, C282T, C481T).

**Results.** It was proved that mutant alleles occurred in any N-acetyltransferase activity ( $p = 0.08$ ). The number of mutant alleles of NAT2 gene showed a direct moderate association with the speed of acetylation ( $\tau = -0.633$ ,  $p < 0.0001$ ). Probabilities for slow acetylation phenotype increases with the growing number of SNP ( $\tau = -0.657$ ,  $p < 0.0001$ ), and the presence of 4 single nucleotide substitutions indicates a high degree of confidence for the slow acetylation phenotype ( $p = 0.0007$ ).

**Conclusion.** The simultaneous assessment of several SNPs in NAT2 gene increases the accuracy of prognosis for NAT2 acetylation phenotype, but even the simultaneous assessment of 5 SNPs does not make it possible to predict the phenotype of acetylator definitely.

**Key words:** NAT2, genotype, polymorphism, healthy volunteers.

### Введение

Современные фармакогенетические исследования позволили установить наличие индивидуальной вариабельности реакции организма на действие лекарственных веществ и других ксенобиотиков, обусловленное генетическими факторами, что во многом определяет ответ на медикаментозное воздействие [1]. В последние годы накопилось большое количество данных о генах, которые кодируют синтез белковых молекул, оказывающих влияние на процессы всасывания, распределения, метаболизма и выведения лекарственных средств. В связи с полиморфизмом таких генов у некоторых пациентов лекарственные препараты могут быть неэффективными или оказывать выраженное токсическое воздействие [2–4]. Известно, например, что различные группы пациентов могут отличаться по показателям накопления и выведения химических соединений в 10–100 раз. Увеличение эффективности действия лекарственных препаратов повышает и риск развития побочных эффектов. По данным Американской медицинской Ассоциации, в США в 1994 г. развитие нежелательных лекарственных реакций стало причиной госпитализации 2 млн человек и 100 тыс. смертельных случаев. Побочные реакции на прием лекарственных препаратов занимают 4–6 места среди причин смерти в США [5]. Экономический ущерб от нежелательных лекарственных реакций вырос с 76,6 в 1997 г. до 177,4 млрд долларов в 2001 г. В то же время эффективность фармакотерапии остается недостаточной. По данным В. М. Silber, на лекарственную терапию не отвечают до 40 % пациентов с различными заболеваниями [6]. Во многом это обусловлено полиморфизмом генов, детерминирующих метаболизм лекарственных средств. Изучение таких генов свидетельствует о значительных межпопуляционных и межэтнических особенностях аллельного полиморфизма, отражающих своеобразие условий проживания, питания и образа жизни людей в различных регионах мира [7–9].

### Цель

Провести сравнительный анализ результатов фенотипирования и генотипирования по полиморфизму N-ацетилирования у здоровых

добровольцев Юго-Восточного региона Республики Беларусь.

### Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 30 здоровых добровольцев Юго-Восточного региона Республики Беларусь. Среди них было 13 (43,33 %) мужчин и 17 (56,67 %) женщин в возрасте от 22 до 55 лет ( $M = 40,50$ , 95 % ДИ: 35,00–46,00). Все они не имели клинических симптомов каких-либо заболеваний, являлись европеоидами и не состояли в родстве.

Методика и результаты определения фенотипа ацетилирования представлены в наших предыдущих работах. Быстрый фенотип ацетилирования имел место у 9 волонтеров (30,0 %), медленный — у 21 (70,0 %) [10, 11].

Определение генотипа NAT2 проведено с помощью метода ПЦР-ПДФФ (PCR-RFLP) полиморфизма длины рестриционных фрагментов ампликонов. Генотипический полиморфизм N-ацетилирования изучен по 5 описанным в литературных источниках однонуклеотидным заменам (single nucleotide polymorphism, SNP) [12, 13].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных статистических программ «Statistica», 6.0. Соответствие распределения количественных признаков закону нормального распределения оценивали с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Значения показателей представлены как медиана ( $Me$ ) и 95 % доверительный интервал (95 % ДИ). Для анализа различия частот значения качественного признака в одной или в двух и более независимых выборках использовались двусторонний тест точного критерия Фишера и критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса. Оценка взаимосвязи количественных и (или) качественных признаков проводилась с помощью ранговой корреляции по Кендаллу ( $\tau$ ). Статистически значимыми считали различия при уровне  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Результаты определения частоты встречаемости полиморфных вариантов гена NAT2 у здоровых добровольцев Юго-Восточной области Республики Беларусь и данные по европеоидным популяциям различного этнического и географического происхождения представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Частоты встречаемости полиморфных вариантов гена NAT2 у европеоидов Юго-Восточной области Республики Беларусь в сравнении с литературными данными

Аллель	Частоты аллелей	
	результаты исследования	данные литературных источников*
857A	0,033	0,017–0,114
481T	0,417	0,375–0,485
282T	0,300	0,265–0,310
341C	0,417	0,262–0,442
590A	0,267	0,268–0,333

\* Данные представлены в National Center for Biotechnology Information, Genn Bank, USA (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snoref.cgi?rs=1801280>).

Полученные результаты по частоте встречаемости полиморфных вариантов гена NAT2 по каждой из 5 SNP для Юго-Восточной популяции европеоидов Республики Беларусь согласуются с данными по этим показателям, приведенными Национальным центром по биотехнологической информации США (National Center for Biotechnology Information, Genn Bank, USA), для европеоидных популяций, от-

носящихся к различным этносам и проживающих в различных географических зонах Северной Америки [14].

Результаты определения частоты генотипов полиморфных вариантов гена NAT2 среди европеоидов Юго-Восточной популяции Республики Беларусь и данные по европеоидным популяциям различного этнического и географического происхождения представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Распределение генотипов полиморфных вариантов гена NAT2 у европеоидов Юго-Восточной популяции Республики Беларусь в сравнении с литературными данными

Генотип	Результаты исследования, частота	Литературные данные, частота
G857A		
GG	0,933	0,958–0,967
GA	0,067	0,033–0,042
C481T		
CC	0,333	0,206–0,417
CT	0,500	0,417–0,618
TT	0,167	0,153–0,176
C282T		
CC	0,500	0,500–0,559
CT	0,400	0,353–0,376
TT	0,100	0,088–0,121
T341C		
TT	0,333	0,300–0,476
TC	0,500	0,517–0,524
CC	0,167	0,183
G590A		
GG	0,533	0,458–0,533
GA	0,400	0,350–0,417
AA	0,067	0,117–0,125

Полученные результаты по распределению каждого генотипа изучаемых полиморфных вариантов гена NAT2 для Юго-Восточной популяции европеоидов Республики Беларусь согласуются с данными по этим показателям, приведенным Национальным центром по биотехнологической информации США (National Center for Biotechnology Information, Genn Bank, USA), для европеоидных популяций, относящихся к различным этносам и проживающих в различных географических зонах Северной Америки [14].

При изучении соответствия фенотипа и генотипа ацетилирования с помощью ранговой корреляции по методу Кендалла доказана обратная умеренная ассоциация количества мутантных аллелей гена NAT2 со скоростью ацетилирования ( $\tau = -0,633$ ,  $p < 0,0001$ ). Вероятность медленного фенотипа ацетилирования возрастала по мере увеличения количества SNP ( $\tau = -0,657$ ,  $p < 0,0001$ ).

Среди всех обследованных здоровых добровольцев мутантные аллели отсутствовали у 2 (6,67 %) человек, по 2 SNP имели место у 13 (43,33 %) индивидов и по 4 мутантных аллеля обнаружены у 15 (50,0 %) человек. Из них в группе быстрых ацетиляторов SNP отсутство-

вали у 2 (22,22 %) индивидов, по 2 мутантных аллеля выявлены у 7 (77,78 %) человек. В группе медленных ацетиляторов по 2 SNP обнаружены у 6 (28,57 %) индивидов, по 4 мутантных аллеля выявлены у 15 (71,43 %) человек. При сравнении быстрых и медленных ацетиляторов с использованием двустороннего точного критерия Фишера установлено, что группы имели между собой значимые статистические различия по частоте 2 и 4 SNP ( $p = 0,02$  и  $p = 0,0007$  соответственно), а тенденция к увеличению частоты их отсутствия у медленных ацетиляторов статистической значимости не достигла ( $p = 0,08$ ). Следовательно, мутантные аллели имели место при любой активности N-ацетилтрансферазы. Однако присутствие 4 SNP указывало на наличие медленного фенотипа ацетилирования. Полученные данные согласуются с результатами исследования других авторов. Например, в исследовании С. И. Макаровой с соавт., начиная с 3 SNP, не было выявлено ни одного индивида с фенотипом быстрого ацетилятора. Точность прогноза при этом, по мнению исследователей, повышало определение замены в 481-м положении [15].

Таким образом, одновременная оценка нескольких SNP в гене NAT2 повышает точность прогноза фенотипа ацетилирования, но даже одновременная оценка 5 SNP не позволяет однозначно предсказать фенотип ацетилятора. По мнению большинства исследователей, такое несоответствие между гено- и фенотипом обосновано смещением генотипа быстрого ацетилирования в область фенотипа медленного ацетилирования. Например, в работе И. В. Голденковой-Павловой с соавторами полная конкордантность между фено- и генотипом ацетилирования у волонтеров Московской популяции установлена только в 85 % случаев. Исследователи показали, что в ряде случаев быстрый генотип ацетилирования по фенотипированию имел количественные данные, соответствовавшие медленному фенотипу [13]. В. А. Вавилин с соавторами в группе пациентов с туберкулезом легких по той же причине зафиксировал 26 % отклонений реальных фенотипов ацетилирования от ожидаемых на основе генетических оценок [16]. Основной причиной установленных несоответствий в изучаемых популяционных выборках, по мнению исследователей, могут являться другие, еще неизученные аллели с иным сочетанием мутаций, которые способны повлиять на согласованность результатов гено- и фенотипирования [17]. Следовательно, определение ацетиляторного статуса путем фенотипирования позволяло за однократное измерение суммировать все существующие полиморфизмы и количественно установить активность ацетилтрансферазы у конкретного индивида. В связи с этим определение ацетиляторного фенотипа было эффективнее для количественной оценки скорости ацетилирования и уточнения риска токсичности или ожидаемого терапевтического эффекта от применения лекарственных средств, метаболизирующихся путем ацетилирования. В свою очередь, генотипирование позволяло точно выявлять аллели и генотипы, а также их распределение в популяционных выборках. Это создало возможность проводить популяционные исследования полиморфизма гена NAT2 без фенотипирования, в том числе и с целью обнаружения ассоциаций между генотипом ацетилирования и предрасположенностью отдельного индивида к развитию заболеваний.

### Заключение

Впервые в Республике Беларусь проведено генотипирование по полиморфизму N-ацетилирования. Доказано, что одновременная оценка 5 SNP не позволяет однозначно предсказать фенотип ацетилятора. Следовательно, в настоящее время генотипирование позволяет точно выявлять аллели и генотипы, их распределение в популяционных выборках, но не позволяет в отли-

чие от фенотипирования за однократное измерение суммировать все существующие полиморфизмы и количественно установить активность ацетилтрансферазы у конкретного индивида. Это создает возможность использовать генотипирование для популяционных исследований полиморфизма гена NAT2 без фенотипирования, в том числе и с целью обнаружения ассоциаций между генотипом ацетилирования и предрасположенностью отдельного индивида к развитию заболеваний. В то же время определение ацетиляторного фенотипа эффективнее для количественной оценки скорости ацетилирования и уточнения риска токсичности или ожидаемого терапевтического эффекта от применения лекарственных средств, метаболизирующихся путем ацетилирования.

### Выводы

1. Мутантные аллели имели место при любой активности N-ацетилтрансферазы ( $p = 0,08$ ). Количество мутантных аллелей гена NAT2 показали прямую обратную умеренную ассоциацию со скоростью ацетилирования ( $\tau = -0,633$ ,  $p < 0,0001$ ).
2. Вероятность медленного фенотипа ацетилирования возрастала по мере увеличения количества SNP ( $\tau = -0,657$ ,  $p < 0,0001$ ), а присутствие 4 однонуклеотидных замен указывало с высокой степенью достоверности на медленный фенотип ацетилирования ( $p = 0,0007$ ).

### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Клиническая фармакология и фармакотерапия / В. Г. Кукес [и др.]; под ред. В. Г. Кукеса, А. К. Стародубцева. — 2-е изд., испр. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 640 с.
2. Marsh, S. Global pharmacogenetics: giving the genome to the masses / S. Marsh, D. J. van Booven, H. L. McLeod // *Pharmacogenomics*. — 2006. — Vol. 7, № 4. — P. 625–631.
3. Polymorphism discovery in 51 chemotherapy pathway genes / R. R. Freimuth [et. al.] // *Hum. Mol. Genet.* — 2005. — Vol. 14, № 23. — P. 3595–3603.
4. Кукес, В. Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты / В. Г. Кукес. — М.: Реафарм, 2004. — 144 с.
5. Clinical pharmacogenetics of the biotransformation system and carriers of medications: the fashion or the applied direction? / D. A. Sychev [et al.] // *Pacific Medical Journal*. — 2006. — Vol. 4. — P. 21–26.
6. *Pharmacogenomics* / B. M. Silber [et. al.]. — New York: Marcel Dekker, 2001. — 214 p.
7. Баранов, В. Гены детоксикации, ответственные за биотрансформацию ксенобиотиков / В. Баранов // *Молекулярная биология*. — 2000. — Т. 34, № 4. — С. 686.
8. Pirmohamed, M. Association analysis of drug metabolizing enzyme gene in clinical practice / M. Pirmohamed // *Intern. Med. J.* — 2001. — Vol. 31, № 8. — P. 476–478.
9. Polymorphism in HIV-positive patients with co-trimoxazole hypersensitivity / M. Pirmohamed [et. al.] // *Pharmacogenetics*. — 2000. — Vol. 10, № 8. — P. 705–713.
10. Сатырова, Т. В. Вариабельность фенотипа N-ацетилтрансферазы у жителей г. Гомеля и Гомельской области / Т. В. Сатырова [и др.] // *Проблемы здоровья и экологии*. — 2010. — № 1(23). — С. 73–77.
11. Сатырова, Т. В. Фенотипический полиморфизм фермента N-ацетилтрансферазы 2 у больных ЯК / Т. В. Сатырова, Е. И. Михайлова // *Медицинская панорама*. — 2010. — № 3 (111). — С. 35–37.
12. High-Throughput genomic and proteomic analysis using microarray technology / J. X. Huang [et al.] // *Clin. Chemistry*. — 2001. — Vol. 47. — P. 1912–1916.
13. Сравнительный анализ результатов фенотипирования и генотипирования по полиморфизму N-ацетилирования у человека / И. В. Голденкова-Павлова [и др.] // *Генетика*. — 2006. — Т. 42, № 8. — С. 1143–1150.

14. National Center for Biotechnology Information. GenBank, NIH genetic sequence database [Electronic resource] / United States National Library of Medicine (NLM), a branch of the National Institutes of Health. — Bethesda, Maryland, 1988. — Mode of access: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snpref.cgi?rs=1801280>. — Date of access: 19.11.2010.

15. Макарова, С. И. Соответствие генотипа и фенотипа ацетилирования / С. И. Макарова, В. А. Вавилин, А. В. Кудряшов // Фармакогенетика. — 2006. — № 6. — С. 37–39.

16. Полиморфизм NAT2, фармакокинетика изониазида и гепатотоксические реакции у больных туберкулезом легких / В. А. Вавилин [и др.] // Материалы Междунар. конф., Новосибирск, 2–8 сент. 2007 / Новосибирский НИИ молекулярной биологии и биофизики СО РАМН. — С. 18.

17. Single-nucleotide polymorphisms can cause different structural folds of mRNA / L. X. Shen [et al.] // Proc. Natl Acad. Sci. USA. — 1999. — Vol. 96. — P. 7871–7876.

Поступила 19.10.2015

УДК 616.345-006-097.1

## ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ УРОВНЯ ЭКСПРЕССИИ МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-2 В РАКЕ ТОЛСТОЙ КИШКИ

Т. Т. Штабинская<sup>1</sup>, М. Боднар<sup>2</sup>, С. А. Ляликов<sup>1</sup>, В. А. Басинский<sup>1</sup>, А. Маршалек<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Гродненский государственный медицинский университет

<sup>2</sup>Collegium Medicum в Быдгоще, Университет им. Н. Коперника, Торунь, Польша

<sup>3</sup>Познанский университет медицинских наук и Великопольский Центр Онкологии, Польша

К ведущим факторам неоангиогенеза относят матриксные металлопротеиназы.

**Цель:** оценить прогностическую значимость уровня экспрессии ММП-2 в раке толстой кишки.

**Материалы и методы.** Клинико-морфологический анализ 72 случаев колоректального рака, резецированного в период с 2001 по 2011 гг. Иммуногистохимическое исследование с использованием мышиных моноклональных антител к ММП-2 выполнено в лаборатории Collegium Medicum в Быдгоще.

**Результаты.** Обнаружены связи между уровнем экспрессии матриксной металлопротеиназы-2 в раке толстой кишки с возрастом пациентов, степенью дифференцировки, инвазии и метастазированием рака, выживаемостью пациентов. Однако полученные данные свидетельствовали об отсутствии прямой взаимосвязи между возрастанием экспрессии маркера и прогрессированием опухоли.

**Ключевые слова:** неоангиогенез, матриксная металлопротеиназа-2, колоректальный рак.

## THE ASSESSMENT OF THE PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF THE LEVEL OF MATRIX METALLOPROTEINASE-2 EXPRESSION IN COLON CANCER

T. T. Shtabinskaya<sup>1</sup>, M. Bodnar<sup>2</sup>, S. A. Lyalikov<sup>1</sup>, V. A. Basinskiy<sup>1</sup>, A. Marshalek<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Grodno State Medical University

<sup>2</sup>Collegium Medicum in Bydgoszcz, Nicolaus Copernicus University, Torun, Poland

<sup>3</sup>Poznan University of Medical Sciences and Wielkopolski Center of Oncology, Poland

The leading factors triggering neoangiogenesis include matrix metalloproteinases.

**Objective:** to assess the prognostic significance of the level of MMP-2 expression in colon cancer.

**Material and methods.** The clinical and morphological analysis of 72 cases of colorectal cancer resected over 2001–2011. Immunohistochemical studies using mouse monoclonal antibodies to MMP-2 were performed in the laboratory of Collegium Medicum Bydgoszcz.

**Results.** The research showed a relation between the level of matrix metalloproteinase-2 expression in colon cancer to the age of the patients, level of differentiation, invasion and metastasis of cancer, and survival of patients. However, the data suggest there is no direct relation between an increase in the marker expression and tumor progression.

**Key words:** angiogenesis, matrix metalloproteinase-2, colorectal cancer.

### Введение

Колоректальный рак является весьма актуальной и исключительно частой патологией: индивидуальный риск развития заболевания достигает 5–6 % [1]. У мужчин он занимает 4-е место по частоте (после рака легкого, простаты и желудка), а у женщин — 3-е (после рака молочной железы и шейки матки) [2]. Поэтому актуальным является поиск биомаркеров для скрининга, ранней диагностики и прогноза

развития заболевания [3]. К основным проявлениям прогрессирования рака относится его инвазивный рост, а также метастазирование, важнейшим патогенетическим звеном которого является неоангиогенез [4]. К пусковым факторам опухолевого неоангиогенеза относят матриксные металлопротеиназы (ММП), произведенные опухолевыми и стромальными клетками. Для инвазии и метастазирования клеткам необходимо преодолеть барьеры в