

АНАЛІЗ ВПЛИВУ ПОЛІМОРФНИХ ВАРІАНТІВ ГЕНІВ ДОВГИХ НЕКОДУЮЧИХ РНК (ANRIL, MALAT1, HOTAIR) НА ДЕЯКІ КЛІНІКО-ПАТОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ У ХВОРИХ НА РАК СЕЧОВОГО МІХУРА

А.Д. Волкогон, В.Ю. Гарбузова, І.В. Данилішин, Д.П. Нечипоренко, О.В. Атаман

Сумський державний університет, м. Суми, Україна

Ключові слова:

поліморфізм генів, довга некодуєча РНК, ANRIL, MALAT1, HOTAIR, рак, сечовий міхур.

Буковинський медичний вісник. Т.25, № 2 (98). С. 13-21.

DOI: 10.24061/2413-0737.XXV.2.98.2021.3

E-mail: volkogon_andrei@ukr.net, v.garbuzova@med.sumdu.edu.ua, dan_doc_dan@ukr.net, ne4ipor_enko@ukr.net, ataman@med.sumdu.edu.ua

Мета роботи – аналіз можливої асоціації між поліморфними сайтами rs4977574 (ген ANRIL), rs3200401 (ген MALAT1), rs1899663 (ген HOTAIR) та розмірами пухлини і деякими даними клініко-лабораторних досліджень у хворих на перехідноклітинний рак сечового міхура (ПКРСМ).

Матеріал і методи. У дослідженні використано цільну венозну кров 141 пацієнта із ПКРСМ. Генотипування за поліморфними сайтами rs4977574 та rs3200401 виконували методом полімеразної ланцюгової реакції у режимі реального часу (Real-time PCR). Генотипування за локусом rs1899663 проводили методом полімеразної ланцюгової реакції із подальшим аналізом довжини рестрикційних фрагментів (PCR-RFLP). Математичний аналіз отриманих даних виконували за допомогою пакета програм SPSS (версія 17.0).

Результати. Установлено, що особи із ТТ-генотипом за rs3200401-поліморфізмом мають нижчий вміст гемоглобіну крові ($(106,3 \pm 23,9)$ г/л; $P = 0,014$) та вищу концентрацію глюкози крові ($(7,1 \pm 2,3)$ ммоль/л; $P = 0,043$) і креатиніну ($(104,5 \pm 33,8)$ мкмоль/л; $P = 0,022$), ніж пацієнти із генотипом СС (відповідно: $(131,1 \pm 21,9)$ г/л); $(5,4 \pm 1,5)$ ммоль/л); $(83,8 \pm 18,5)$ мкмоль/л)). Також у ТТ-гомозигот показник ширини пухлини ($(4,2 \pm 1,7)$ см; $P = 0,027$) достовірно вищий, ніж у гомозигот СС ($(2,9 \pm 1,1)$ см). Значущого зв'язку локусів rs4977574 та rs1899663 із досліджуваними показниками не виявлено.

Висновки. Поліморфізм rs3200401 гена MALAT1 асоційований із розміром пухлини та концентрацією гемоглобіну, глюкози та креатиніну у крові хворих на перехідноклітинний рак сечового міхура. Не виявлено зв'язку локусів rs1899663 та rs4977574 із клініко-патологічними характеристиками у хворих на перехідноклітинний рак сечового міхура.

АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ ДЛИННЫХ НЕКОДИРУЮЩИХ РНК (ANRIL, MALAT1, HOTAIR) НА НЕКОТОРЫЕ КЛИНИКО-ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

А.Д. Волкогон, В.Ю. Гарбузова, И.В. Данилишин, Д.П. Нечипоренко, А.В. Атаман

Ключевые слова:

полиморфизм генов, длинная некодирующая РНК, ANRIL, MALAT1, HOTAIR, рак, мочевого пузыря.

Буковинский медицинский вестник. Т.25, № 2 (98). С.13-21.

Цель работы – анализ возможной ассоциации между полиморфными сайтами rs4977574 (ген ANRIL), rs3200401 (ген MALAT1), rs1899663 (ген HOTAIR) и размерами опухоли и некоторыми данными клинико-лабораторных исследований у больных переходноклеточным раком мочевого пузыря (ПКРМП).

Материал и методы. В исследовании была использована цельная венозная кровь 141 пациента с ПКРМП. Генотипирование по полиморфным сайтам rs4977574 и rs3200401 выполняли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (Real-time PCR). Генотипирование по локусу rs1899663 проводили методом полимеразной цепной реакции с последующим анализом длины рестрикционных фрагментов (PCR-RFLP). Математический анализ полученных данных выполняли с помощью пакета

Оригінальні дослідження

программ SPSS (версія 17.0).

Результати. Установлено, що лица с ТТ-генотипом по rs3200401-поліморфізму имеют более низкое содержание гемоглобина крови ($(106,3 \pm 23,9)$ г/л; $P = 0,014$) и более высокую концентрацию глюкозы крови ($(7,1 \pm 2,3)$ ммоль/л; $P = 0,043$) и креатинина ($(104,5 \pm 33,8)$ мкмоль/л; $P = 0,022$), чем пациенты с генотипом СС (соответственно: $(131,1 \pm 21,9)$ г/л); $(5,4 \pm 1,5)$ ммоль/л); $(83,8 \pm 18,5)$ мкмоль/л)). Также у ТТ-гомозигот показатель ширины опухоли ($(4,2 \pm 1,7)$ см; $P = 0,027$) достоверно выше, чем у гомозигот СС ($(2,9 \pm 1,1)$ см). Значимой связи локусов rs4977574 и rs1899663 с исследуемыми показателями не выявлено.

Выводы. Полиморфизм rs3200401 гена MALAT1 ассоциирован с размером опухоли и концентрацией гемоглобина, глюкозы и креатинина крови у больных переходноклеточным раком мочевого пузыря. Не выявлено связи локусов rs1899663 и rs4977574 с клинико-патологическими характеристиками у пациентов с переходноклеточным раком мочевого пузыря.

ANALYSIS OF THE IMPACT OF LONG NON-CODING RNA GENE POLYMORPHISMS (ANRIL, MALAT1, HOTAIR) ON SOME CLINICAL AND PATHOLOGIC FEATURES IN PATIENTS WITH BLADDER CANCER

A.D. Volkohon, V.Yu. Harbuzova, I.V. Danilishin, D.P. Nechyporenko, O.V. Ataman

Key words: gene polymorphism, long non-coding RNA, ANRIL, MALAT1, HOTAIR, cancer, urinary bladder.

Bukovinian Medical Herald. V.25, № 2 (98). P. 13-21.

Objective – to analyze the possible association between the SNPs rs4977574 (ANRIL gene), rs3200401 (MALAT1 gene), rs1899663 (HOTAIR gene) and tumor size and some clinical and laboratory testing data in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder (TCCUB).

Material and methods. Whole venous blood of 141 patients with TCCUB was used. The genotyping of rs4977574 and rs3200401 sites was performed by real-time polymerase chain reaction (Real-time PCR). The rs1899663 locus genotyping was done by polymerase chain reaction followed by restriction fragment length polymorphism analysis (PCR-RFLP). Mathematical analysis of the obtained data was performed using the software package SPSS (version 17.0).

Results. It was found that individuals with TT-genotype (rs3200401-polymorphism) have a lower blood hemoglobin content ((106.3 ± 23.9) g/l; $P = 0.043$) and higher blood glucose ((7.1 ± 2.3) mmol/l; $P = 0.043$) and creatinine ((104.5 ± 33.8) μmol/l; $P = 0.022$) than patients with CC genotype (respectively: (131.1 ± 21.9) g/l); (5.4 ± 1.5) mmol/l); (83.8 ± 18.5) μmol/l)). TT-homozygotes also have the higher tumor width ((4.2 ± 1.7) cm; $P = 0.027$) than in CC-homozygotes ((2.9 ± 1.1) cm). No significant association between rs4977574, rs1899663 loci and studied parameters was found.

Conclusion. The MALAT1 gene rs3200401 polymorphism is associated with tumor size and blood hemoglobin, glucose, and creatinine levels in patients with TCCUB. No association between rs1899663, rs4977574 loci and clinical and pathological features in patients with TCUUB was detected.

Вступ. Відповідно до даних світової статистики, рак сечового міхура (PCM) є найпоширенішим різновидом злоякісних пухлин сечовидільної системи [1]. Крім того, PCM посідає 12-те місце серед усіх форм злоякісних новоутворень, викликаючи щорічно близько 550 тисяч нових випадків хвороби та понад 200 тисяч смертей [2]. Також повідомляється, що приблизно 9 із 10 випадків пухлин сечового міхура припадає на перехідноклітинний рак сечового міхура (ПКPCM) [3].

Відомо, що до основних причин злоякісної трансформації клітин належить порушення роботи генів, транскрипційні продукти яких задіяні у функціонуванні та регуляції клітинного поділу [4]. Активність названих генів багато в чому залежить від епігенетичних регуляторних механізмів [5]. На сьогодні особливу увагу серед усіх класів молекул, причетних до епігенетичної регуляції, відводять довгим некодуючим РНК (днРНК). Останні становлять собою транскрипти із довжиною

понад 200 нуклеотидів, що при цьому не причетні до кодування структури білків, але виконують значну кількість регуляторних задач [6].

Роботи останніх років продемонстрували, що днРНК посідають вагомe місце у виникненні та розвитку злякiсних новоутворень сечостатевого тракту, зокрема РСМ [7]. Колективом Zhu et al. [8] виявлено, що у клітинах РСМ спостерігається надмірне утворення транскриптів днРНК ANRIL, що у свою чергу викликає посилення проліферації злякiсних клітин та пригнічення їх апоптозу. У дослідженнях Martínez-Fernández et al. [9], Sun et al. [10] показано підвищення рівня експресії днРНК HOTAIR у тканинах РСМ, що призводить до надмірної проліферації пухлинних клітин та міцно корелює із гіршим прогнозом щодо виживаності хворих. Поряд із цим, дослідними групами Li et al. [11] та Zhan et al. [12] виявлено значно збільшену продукцію транскриптів днРНК MALAT1 у клітинах біоптатів та постопераційних зразків злякiсних пухлин сечового міхура.

На сьогодні у світовій літературі накопичено вкрай мало даних щодо зв'язку між РСМ та генетичним поліморфізмом днРНК. Так, відомо, що поліморфний локус rs4759314 гена HOTAIR та сайти rs217727 і rs2107425 гена H19 асоційовані з високим ризиком виникнення ПКРСМ [13, 14]. У наших попередніх дослідженнях показано, що серед населення північно-східного регіону України існує зв'язок між поліморфізмом rs3200401 гена MALAT1 та ризиком настання ПКРСМ [15]. Разом із цим нами виявлено, що локуси rs1899663 (ген HOTAIR) та rs4977574 (ген ANRIL) у вітчизняній популяції безпосередньо не впливають на ймовірність розвитку ПКРСМ [16, 17].

Окрім пошуку зв'язку генетичного поліморфізму з виникненням хвороби та виживаністю пацієнтів, важливою складовою генетичного аналізу є вивчення впливу поліморфних сайтів на характер перебігу хвороби та її фенотипові прояви. Зокрема, у контексті злякiсних пухлин, перспективним є дослідження асоціації однонуклеотидних поліморфізмів зі структурою пухлини та різноманітними даними результатів обстеження хворих. Щодо ПКРСМ та генетичного поліморфізму днРНК, такі роботи на сьогодні відсутні.

Мета дослідження. Дослідження можливої асоціації між поліморфними сайтами rs4977574 (ген ANRIL), rs3200401 (ген MALAT1), rs1899663 (ген HOTAIR) та розмірами пухлини і деякими даними клініко-лабораторних досліджень у хворих на ПКРСМ.

Матеріал і методи. У представленому дослідженні використано цільну венозну кров 141 пацієнта із ПКРСМ. Усі хворі перебували на лікуванні та/або нагляді в Сумському обласному клінічному онкологічному диспансері з 2005 по 2016 р. Остаточний морфологічний діагноз ПКРСМ верифікований відповідно до рекомендацій Європейської асоціації урологів (European Association of Urology Guidelines). Усі пацієнти мали II клінічну стадію раку відповідно до TNM-класифікації злякiсних пухлин. Клінічну стадію встановлювали відповідно до результатів гістологічного аналізу або

MPT-дослідження. До дослідної групи не включались особи із пухлинами іншої локалізації, спадковими хворобами та захворюваннями із нез'ясованою етіологією.

Протокол дослідження відповідає Гельсінській декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини, Наказу МОЗ України №690 від 23.09.2009 р. та затверджений Етичним комітетом Медичного інституту Сумського державного університету (№3 від 05.12.2011 р.). Усі пацієнти надали письмову згоду на забір венозної крові та подальшу участь у дослідженні.

Забір цільної венозної крові проводили в стерильних умовах (вакутайнери об'ємом 2,4 мл із додаванням ЕДТА («Sarstedt», Німеччина)). ДНК із клітин лейкоцитарної лінії виділяли користуючись комерційними наборами GeneJET Whole Blood Genomic DNA Purification Mini Kit («Thermo Fisher Scientific», США).

Генотипування хворих на ПКРСМ за поліморфними сайтами генів ANRIL та MALAT1 виконували методом полімеразної ланцюгової реакції у режимі реального часу із застосуванням приладів 7500 Fast Real-time PCR System (Applied Biosystems, Foster City, США) та Quant Studio 5 DX Real-Time («Applied Biosystems», США). Для визначення локусу rs4977574 гена ANRIL використовували TaqMan assays (TaqMan®SNP Assay C_31720978_30). Режим ампліфікації включав початкову денатурацію (95 °C, 10 хв) із подальшими 45 циклами (95 °C, 15 с та 60 °C, 30 с). Для встановлення алелів за сайтом rs3200401 гена MALAT1 застосовували TaqMan assays (TaqMan®SNP Assay C_3246069_10). Ампліфікація складалася із 50 циклів: початкова денатурація (95°C, 20 с), денатурація (95°C, 30 с) гібридизація та елонгація (60,0°C, 30 с). Отримані дані аналізували за допомогою програмного забезпечення Quant Studio 5 DX Real-Time та 7500 Fast Real-time PCR Software.

Генотипування пацієнтів за сайтом rs1899663 гена HOTAIR проводили методом полімеразної ланцюгової реакції з подальшим аналізом довжини рестрикційних фрагментів. Реакційна суміш для ампліфікації містила прямий праймер: 5'-TGAAAGCCAGGATCATTTAACA-3' (0,1 мМ), зворотний праймер: 5'-GGGCTCATGGAGACATTTAAG-3' (0,1 мМ), DreamTaq™ Green Buffer (10X) (Thermo Fisher Scientific, США) (5 мМ), суміш нуклеотидів (Thermo Fisher Scientific, США) (0,5 мМ), Taq-полімеразу (Thermo Fisher Scientific, США) (1 U), ДНК (100 нг) та деіонізовану воду (24,25 мкл). Режим ампліфікації містив 33 цикли: денатурація (94°C, 45 с), гібридизація (59,0°C, 45 с), елонгація (72°C, 45 с). З метою рестрикції 6 мкл продукту ампліфікації інкубували із 2 мкл рестриктази BseG1 (ThermoFisher Scientific, США) при 37°C протягом 18 годин. Якщо в положенні rs1899663 гена HOTAIR знаходився гуанін, вихідний ампліфікат (401 пар основ) розрізався на дві частини (76 і 325 пар основ). Якщо гуанін був заміщений тиміном, початковий ампліфікат розщеплювався на три фрагменти (63, 76 та 262 пар основ).

Оригінальні дослідження

Аналіз продуктів рестрикції виконували в 2,5 % агарозному гелі з додаванням бромистого етидію. Горизонтальний електрофорез (10 V/cm) проводили протягом 30 хв. ДНК візуалізували із використанням транслюмінатора «Біоком».

Математичний аналіз одержаних результатів виконували послуговуючись пакетом програм SPSS (версія 17.0). Нормальність розподілу перевіряли за допомогою тесту Шапіро-Уїлка. Кількісні дані у роботі представлені у вигляді $M \pm SD$. Відповідність розподілу визначених генотипів рівновазі Харді-Вайнберга аналізували з використанням χ^2 -критерію. Для порівняння значень середніх величин у підгрупах із різними генотипами застосовували однофакторний дисперсійний аналіз із наступним *post hoc* тестом Бонфероні. Значення $P < 0,05$ приймали за статистично значущі.

Результати дослідження та їх обговорення

У таблиці 1 показана клініко-демографічна характеристика осіб із ПКРСМ, а також узагальнені результати оцінки деяких лабораторних показників та розміру пухлини.

Після проведеного генотипування за rs3200401-поліморфним сайтом гена MALAT1 встановлено, що 106 пацієнтів (75,2 %) мали генотип CC, 29 хворих (20,6 %) мали генотип CT, 6 хворих (4,3 %) – генотип TT. Наведений розподіл генотипів відхилявся від рівноваги, визначеної за законом Харді-Вайнберга ($P = 0,041$).

Результати аналізу зв'язку між поліморфним локусом rs3200401 гена MALAT1 і деякими клініко-патологічними показниками представлені в таблиці 2.

Методом однофакторного дисперсійного аналізу встановлено, що rs3200401-поліморфізм статистично достовірно асоційований із вмістом гемоглобіну ($P = 0,014$), концентрацією глюкози крові ($P = 0,043$) та креатиніну ($P = 0,022$). Апостеріорний тест Бонфероні показав, що в осіб із генотипом TT вміст гемоглобіну значуще менший, ніж у CC-гомозигот ($P = 0,024$). Достовірної різниці між генотипами TT і CT ($P = 0,221$), а також між CC і CT ($P = 0,381$) не виявлено. Щодо глюкози крові, то показник її концентрації у пацієнтів із TT-генотипом був значно вищим, ніж у пацієнтів із генотипом CC ($P = 0,036$), та не відрізнявся між носіями CC- і CT-генотипів ($P = 0,999$), а також носіями генотипів CT і TT ($P = 0,080$). Нарешті, вміст креатиніну в гомозигот за мінорним T-алелем виявився достовірно вищим, ніж у гомозигот за C-алелем ($P = 0,039$). При цьому статистичної різниці за цим показником між генотипами CC і CT ($P = 0,400$), а також генотипами CT і TT ($P = 0,305$) не виявлено.

Результати аналізу асоціації між сайтом rs3200401 гена MALAT1 і розмірами пухлини у хворих на ПКРСМ виявили достовірний зв'язок лише для показника ширини пухлини ($P = 0,027$). *Post hoc*-аналіз показав, що у TT-гомозигот ширина пухлини значуще більша, ніж у пацієнтів із CC-генотипом ($P = 0,028$). Достовірної різниці за цим показником між носіями CC- та CT-генотипів ($P = 0,989$), а також між гетерозиготами та власниками генотипу TT ($P = 0,140$) не виявлено.

Аналіз розподілу генотипів за rs1899663-локусом гена HOTAIR показав, що серед хворих на ПКРСМ 59 осіб мали (41,8 %) генотип GG, 63 (44,7 %) – генотип GT, 19 (13,5 %) – генотип TT. Виявлений розподіл генотипів не відхилявся від рівноваги Харді-Вайнберга ($P = 0,738$).

У таблиці 3 представлені результати порівняння показників клініко-лабораторного обстеження та морфометричної оцінки пухлини між хворим із різними генотипами за поліморфним локусом rs1899663 гена HOTAIR. Встановлено, що однонуклеотидний поліморфізм rs1899663 достовірно не асоційований із наведеними показниками ($P > 0,05$).

Генотипування пацієнтів із ПКРСМ за поліморфним сайтом rs4977574 гена ANRIL показало, що генотип AA мали 44 особи (31,2 %), генотип AG – 58 осіб (41,1 %), генотип GG – 39 осіб (27,7 %). Представлений розподіл генотипів значуще відхилявся від рівноваги Харді-Вайнберга ($P = 0,036$).

Результати оцінки впливу поліморфного сайту rs4977574 гена ANRIL на клініко-патологічні характеристики пацієнтів із ПКРСМ показані в таблиці 4. Як і у випадку із rs1899663-локусом гена HOTAIR, статистично значущого зв'язку поліморфізму rs4977574 із представленими даними не виявлено ($P > 0,05$).

Ген днРНК ANRIL (офіційна назва – CDKN2B-AS1) локалізований на р-плечі 9-ї хромосоми (9p21.3) та складається із 21 екзона, що розділені 20 інтронами. Станом на березень 2021 року в гені ANRIL нараховується 34207 поліморфних локусів (відповідно до бази NCBI: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=CDKN2B-AS1>). Поліморфний сайт rs4977574 A/G розташований у 103785-му положенні гена ANRIL у межах 16-го інтрону. На сьогодні відомо, що SNP rs4977574 пов'язаний із розвитком раку молочної залози [18] та раку простати [19].

Ген днРНК MALAT1 розташований на q-плечі 11-ї хромосоми (11q13.1) і складається із двох екзонів. Станом на березень 2021 року в гені MALAT1 налічується 6023 поліморфізми (відповідно до бази NCBI: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=MALAT1>). Сутністю поліморфного сайту rs3200401 гена MALAT1 є трансверсія цитозину на тимін у 65504361-му положенні 11-ї хромосоми. Встановлений зв'язок цього поліморфізму із настанням раку шлунка [20] та стравоходу [21].

Ген днРНК HOTAIR локалізований на мінус-ланцюзі q-плеча 12-хромосоми (12q13.13) і містить сім екзонів. Станом на березень 2021 року в гені HOTAIR міститься 4061 однонуклеотидний поліморфізм (відповідно до бази NCBI: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=HOTAIR>). Поліморфний сайт rs1899663 розташований в інтронній послідовності гена HOTAIR (положення 490). Опубліковані дані щодо асоціації цього локусу із виникненням раку легень [22] та нейроblastоми [23].

У нашому дослідженні встановлено, що серед зазначених вище поліморфних локусів лише сайт rs3200401 гена MALAT1 достовірно пов'язаний із клініко-патологічними показниками у хворих на ПКРСМ. З'ясовано, що особи із TT-генотипом мають нижчий показник вмісту гемоглобіну крові та вищий показник концентра-

Таблиця 1

Загальна характеристика пацієнтів із раком сечового міхура

Показник	ПКРСМ (n = 141)
Вік, роки	61,6 ± 10,3
Стать, жінки/чоловіки	42/59
ІМТ ≥ 25 кг/м ² , n (%)	66 (65,3)
Курці, n (%)	49 (48,5)
Нв, г/л	128,6 ± 22,4
ШОЕ, мм/год	16,2 ± 13,5
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	6,9 ± 2,4
Глюкоза, ммоль/л	5,5 ± 1,6
Креатинін, мкмоль/л	85,9 ± 20,0
Довжина пухлини, см	3,3 ± 1,1
Ширина пухлини, см	3,0 ± 1,1
Висота пухлини, см	3,3 ± 1,0
Об'єм пухлини, см ³	40,7 ± 38,6

Примітка: ПКРСМ – перехідноклітинний рак сечового міхура; ІМТ – індекс маси тіла; Нв – гемоглобін; ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів; n – кількість пацієнтів.

Таблиця 2

Клініко-лабораторна характеристика осіб із перехідноклітинним раком сечового міхура залежно від генотипу за поліморфним сайтом rs3200401 гена *MALAT1*

Показник	Генотип			P
	CC (n = 106)	CT (n = 29)	TT (n = 6)	
Показники клініко-лабораторного аналізу				
ІМТ, кг/м ²	27,2 ± 4,6	26,0 ± 3,1	26,9 ± 3,6	0,394
Нв, г/л	131,1 ± 21,9	124,0 ± 21,5	106,3 ± 23,9	0,014
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	7,2 ± 2,4	6,2 ± 1,9	8,2 ± 1,9	0,056
ШОЕ, мм/год	14,7 ± 11,2	20,0 ± 15,7	23,3 ± 30,6	0,075
Глюкоза, ммоль/л	5,4 ± 1,5	5,5 ± 1,5	7,1 ± 2,3	0,043
Креатинін, мкмоль/л	83,8 ± 18,5	90,0 ± 20,4	104,5 ± 33,8	0,022
Показники морфологічного аналізу пухлини				
Довжина пухлини, см	3,2 ± 1,1	3,4 ± 1,2	3,5 ± 1,5	0,780
Ширина пухлини, см	2,9 ± 1,1	3,1 ± 1,2	4,2 ± 1,7	0,027
Висота пухлини, см	3,3 ± 1,0	3,2 ± 1,0	3,9 ± 1,2	0,283
Об'єм пухлини, см ³	38,2 ± 36,7	42,8 ± 34,3	74,4 ± 72,4	0,076

Примітка: ПКРСМ – перехідноклітинний рак сечового міхура; ІМТ – індекс маси тіла; Нв – гемоглобін; ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів; n – кількість пацієнтів.

Оригінальні дослідження

Таблиця 3

Клініко-лабораторна характеристика осіб із перехідноклітинним раком сечового міхура залежно від генотипу за поліморфізмом rs1899663 гена HOTAIR

Показник	Генотип			P
	GG (n = 59)	GT (n = 63)	TT (n = 19)	
Показники клініко-лабораторного аналізу				
ІМТ, кг/м ²	26,5 ± 4,0	27,1 ± 4,7	27,6 ± 3,8	0,567
Нб, г/л	128,2 ± 21,9	128,9 ± 23,4	128,3 ± 21,7	0,983
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	6,8 ± 2,4	6,9 ± 2,3	7,9 ± 2,1	0,182
ШОЕ, мм/год	16,3 ± 13,3	16,6 ± 13,6	14,4 ± 14,6	0,816
Глюкоза, ммоль/л	5,5 ± 1,7	5,6 ± 1,6	5,3 ± 1,3	0,813
Креатинін, мкмоль/л	84,0 ± 19,3	90,0 ± 20,3	78,6 ± 19,3	0,055
Показники морфологічного аналізу пухлини				
Довжина пухлини, см	3,4 ± 1,2	3,3 ± 1,0	2,9 ± 1,2	0,174
Ширина пухлини, см	3,0 ± 1,2	3,1 ± 1,1	2,6 ± 1,1	0,278
Висота пухлини, см	3,4 ± 1,1	3,3 ± 1,0	3,0 ± 0,9	0,242
Об'єм пухлини, см ³	44,3 ± 43,3	40,4 ± 34,7	30,3 ± 35,1	0,389

Примітка: ПКРСМ – перехідноклітинний рак сечового міхура; ІМТ – індекс маси тіла; Нб – гемоглобін; ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів; n – кількість пацієнтів.

Таблиця 4

Клініко-лабораторна характеристика осіб із перехідноклітинним раком сечового міхура залежно від генотипу за поліморфним сайтом rs4977574 гена ANRIL

Показник	Генотип			P
	AA (n = 44)	AG (n = 58)	GG (n = 39)	
Показники клініко-лабораторного аналізу				
ІМТ, кг/м ²	27,2 ± 3,9	26,7 ± 4,5	27,1 ± 4,5	0,828
Нб, г/л	130,3 ± 24,6	127,5 ± 21,2	128,2 ± 22,1	0,829
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	6,9 ± 2,8	7,0 ± 2,0	7,0 ± 2,5	0,973
ШОЕ, мм/год	17,8 ± 14,1	13,2 ± 9,6	18,8 ± 16,9	0,092
Глюкоза, ммоль/л	5,8 ± 1,7	5,2 ± 1,4	5,7 ± 1,7	0,088
Креатинін, мкмоль/л	84,5 ± 19,2	85,1 ± 21,4	88,9 ± 19,0	0,561
Показники морфологічного аналізу пухлини				
Довжина пухлини, см	3,0 ± 1,0	3,4 ± 1,3	3,5 ± 1,1	0,108
Ширина пухлини, см	2,8 ± 1,0	3,1 ± 1,2	3,2 ± 1,2	0,319
Висота пухлини, см	3,3 ± 1,1	3,3 ± 1,0	3,3 ± 1,1	0,994
Об'єм пухлини, см ³	32,8 ± 23,8	43,9 ± 46,3	44,8 ± 39,0	0,264

Примітка: ПКРСМ – перехідноклітинний рак сечового міхура; ІМТ – індекс маси тіла; Нб – гемоглобін; ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів; n – кількість пацієнтів.

ції глюкози крові і креатиніну, ніж пацієнти із генотипом CC. Також виявлено, що в гомозигот за мінорним T-алелем показник ширини пухлини достовірно вищий, ніж у гомозигот за основним C-алелем.

Подібні дослідження виконані іншими дослідниками. Так, лабораторією Yuan et al. [24] встановлено, що поліморфізми rs3200401, rs619586, rs1194338 гена днРНК MALAT1 не впливають на розмір пухлини у хворих на гепатоцелюлярну карциному. Достовірний зв'язок був відсутнім і після поправки на стать, вік та паління. Однак виявлено, що в носіїв мінорного алеля за rs3200401-локусом (генотипи CT і TT) концентрація аспаргатамінотрансферази у плазмі крові була достовірно вищою, ніж у хворих із генотипом CC.

Групою Li et al. [25] виявлено, що генетичний поліморфізм днРНК PRNCR1 (prostate cancer non-coding RNA 1) впливає на розмір пухлини в пацієнтів із колоректальним раком. Так, показано, що в носіїв мінорного G-алеля в 1,53 раза вищий ризик виникнення пухлини розміром більше 5 см, ніж у носіїв мінорного A-алеля.

Колективом Lin et al. [26] був досліджений можливий зв'язок між поліморфними сайтами гена днРНК HOTAIR (rs1899663, rs4759314, rs7958904) та результатами хвороби в китайських жінок із раком молочної залози (РМЗ). Під час стратифікованого аналізу показано, що жоден із вказаних поліморфних локусів не впливав на виживаність хворих із розміром пухлини більше та менше 2 см. Hassanzare et al. [27] також не виявлено зв'язку між генетичним поліморфізмом HOTAIR та розміром пухлини в іранських пацієнток із РМЗ. Royds et al. [28] показали, що поліморфний локус rs11515 гена днРНК ANRIL не асоційований із об'ємом пухлини в новозеландських жінок із РМЗ.

Висновки

1. Поліморфний сайт rs3200401 гена днРНК MALAT1 впливає на розмір пухлини та концентрацію гемоглобіну, глюкози та креатиніну у крові хворих на перехідноклітинний рак сечового міхура.

2. Зв'язок rs1899663-поліморфізму гена днРНК HOTAIR та rs4977574-поліморфізму гена днРНК ANRIL із клініко-патологічними характеристиками у хворих на перехідноклітинний рак сечового міхура відсутній.

Перспективи подальших досліджень. Подальша робота полягає в аналізі поєданого впливу генетичного поліморфізму ANRIL, MALAT1 та HOTAIR на виникнення та розвиток зляжисних пухлин сечостатевої системи.

Список літератури

- Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol.* 2016;70(1):106-19.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
- DeGeorge KC, Holt HR, Hodges SC. Bladder Cancer: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician.* 2017;96(8):507-14.
- Motofei IG. Biology of Cancer; From Cellular Cancerogenesis to Supracellular Evolution of Malignant Phenotype. *Cancer Invest.*

2018;36(5):309-17. DOI: 10.1080/07357907.2018.1477955.

5. Nebbioso A, Tambaro FP, Dell'Aversana C, Altucci L. Cancer epigenetics: Moving forward. *PLoS Genet.* 2018;14(6):e1007362. DOI: 10.1371/journal.pgen.1007362.

6. Martens-Uzunova ES, Böttcher R, Croce CM, Jenster G, Visakorpi T, Calin GA. Long noncoding RNA in prostate, bladder, and kidney cancer. *Eur Urol.* 2014;65(6):1140-51. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.12.003.

7. Wang L, Fu D, Qiu Y, Xing X, Xu F, Han C, et al. Genome-wide screening and identification of long noncoding RNAs and their interaction with protein coding RNAs in bladder urothelial cell carcinoma. *Cancer Lett.* 2014;349(1):77-86.

8. Zhu H, Li X, Song Y, Zhang P, Xiao Y, Xing Y. Long non-coding RNA ANRIL is up-regulated in bladder cancer and regulates bladder cancer cell proliferation and apoptosis through the intrinsic pathway. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015;467(2):223-28.

9. Martínez-Fernández M, Feber A, Dueñas M, Segovia C, Rubio C, Fernandez M, et al. Analysis of the Polycomb-related lncRNAs HOTAIR and ANRIL in bladder cancer. *Clin Epigenetics.* 2015;7:109. DOI: 10.1186/s13148-015-0141-x.

10. Sun X, Du P, Yuan W, Du Z, Yu M, Yu X, et al. Long non-coding RNA HOTAIR regulates cyclin J via inhibition of microRNA-205 expression in bladder cancer. *Cell Death Dis.* 2015;6(10):e1907. DOI: 10.1038/cddis.2015.269.

11. Li C, Cui Y, Liu LF, Ren WB, Li QQ, Zhou X, et al. High Expression of Long Noncoding RNA MALAT1 Indicates a Poor Prognosis and Promotes Clinical Progression and Metastasis in Bladder Cancer. *Clin Genitourin Cancer.* 2017;15(5):570-76. DOI: 10.1016/j.clgc.2017.05.001.

12. Zhan Y, Du L, Wang L, Jiang X, Zhang S, Li J, et al. Expression signatures of exosomal long non-coding RNAs in urine serve as novel non-invasive biomarkers for diagnosis and recurrence prediction of bladder cancer. *Mol Cancer.* 2018;17(1):142. DOI: 10.1186/s12943-018-0893-y.

13. Tung M, Wen Y, Wang S, Lin Y, Chow J, Yang S, et al. Impact of Long Non-Coding RNA HOTAIR Genetic Variants on the Susceptibility and Clinicopathologic Characteristics of Patients with Urothelial Cell Carcinoma. *J Clin Med.* 2019;8(3):E282.

14. Yang P, Hsieh M, Hung T, Wang S, Chen S, Lee M, et al. Effects of Long Noncoding RNA H19 Polymorphisms on Urothelial Cell Carcinoma Development. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(8):E1322.

15. Volkohon A, Chumachenko Ya, Roshchupkin A, Harbuzova V, Ataman O. Association between rs3200401 long non-coding RNA MALAT1 gene polymorphism and bladder cancer development. *Bukovinian Medical Herald.* 2019;23(3):23-7.

16. Volkohon A, Chumachenko Ya, Harbuzova V, Ataman O. Association analysis between rs1899663 HOTAIR gene polymorphism and bladder cancer development in Ukrainian population. *Zaporozhye medical journal.* 2019;21(6):751-58. DOI: 10.14739/2310-1210.2019.6.186498.

17. Volkohon A, Obukhova O, Harbuzova V, Ataman O. Analysis of association between long non-coding RNA ANRIL gene rs4977574 polymorphism and bladder cancer development. *Fiziologichnyi Zhurnal.* 2020;60(2-3):13-20.

18. Khorshidi HR, Taheri M, Noroozi R, Sarrafzadeh S, Sayad A, Ghafouri-Fard S. ANRIL Genetic Variants in Iranian Breast Cancer Patients. *Cell J.* 2017;19(Suppl 1):72-8. DOI: 10.22074/cellj.2017.4496.

19. Taheri M, Pouresmaeili F, Omrani MD, Habibi M, Sarrafzadeh S, Noroozi R, et al. Association of ANRIL gene polymorphisms with prostate cancer and benign prostatic hyperplasia in an Iranian population. *Biomark Med.* 2017;11(5):413-22. DOI: 10.2217/bmm-2016-0378.

20. Hong JH, Jin EH, Chang IA, Kang H, Lee SI, Sung JK. Association of long noncoding RNA MALAT1 polymorphisms with gastric cancer risk in Korean individuals. *Mol Genet Genomic Med.* 2020;8(12):e1541. DOI: 10.1002/mgg3.1541.

21. Qu Y, Shao N, Yang W, Wang J, Cheng Y. Association of polymorphisms in MALAT1 with the risk of esophageal squamous cell

Оригінальні дослідження

carcinoma in a Chinese population. *Onco Targets Ther.* 2019;12:2495-2503. DOI: 10.2147/OTT.S191155.

22. Wang C, Li Y, Li YW, Zhang HB, Gong H, Yuan Y, et al. HOTAIR lncRNA SNPs rs920778 and rs1899663 are associated with smoking, male gender, and squamous cell carcinoma in a Chinese lung cancer population. *Acta Pharmacol Sin.* 2018;39(11):1797-1803. DOI: 10.1038/s41401-018-0083-x.

23. Yang X, He J, Chang Y, Luo A, Luo A, Zhang J, et al. HOTAIR gene polymorphisms contribute to increased neuroblastoma susceptibility in Chinese children. *Cancer.* 2018;124(12):2599-2606. DOI: 10.1002/cncr.31353.

24. Yuan LT, Chang JH, Lee HL, Yang YC, Su SC, Lin CL, et al. Genetic Variants of lncRNA MALAT1 Exert Diverse Impacts on the Risk and Clinicopathologic Characteristics of Patients with Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Med.* 2019;8(9):1406. DOI: 10.3390/jcm8091406.

25. Li L, Sun R, Liang Y, Pan X, Li Z, Bai P, et al. Association between polymorphisms in long non-coding RNA PRNCR1 in 8q24 and risk of colorectal cancer. *J Exp Clin Cancer Res.* 2013;32(1):104. DOI: 10.1186/1756-9966-32-104.

26. Lin Y, Guo W, Li N, Fu F, Lin S, Wang C. Polymorphisms of long non-coding RNA HOTAIR with breast cancer susceptibility and clinical outcomes for a southeast Chinese Han population. *Oncotarget.* 2018;9(3):3677-89. DOI: 10.18632/oncotarget.23343.

27. Hassanzarei S, Hashemi M, Sattarifard H, Hashemi SM, Bahari G, Ghavami S. Genetic polymorphisms of HOTAIR gene are associated with the risk of breast cancer in a sample of southeast Iranian population. *Tumour Biol.* 2017;39(10):1010428317727539. DOI: 10.1177/1010428317727539.

28. Royds JA, Pilbrow AP, Ahn A, Morrin HR, Frampton C, Russell IA, et al. The rs11515 Polymorphism Is More Frequent and Associated With Aggressive Breast Tumors with Increased ANRIL and Decreased p16 (INK4a) Expression. *Front Oncol.* 2016;5:306. DOI: 10.3389/fonc.2015.00306.

References

1. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs-part B: prostate and bladder tumours. *Eur Urol.* 2016;70(1):106-19. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.02.028.

2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424. DOI: 10.3322/caac.21492.

3. DeGeorge KC, Holt HR, Hodges SC. Bladder Cancer: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician.* 2017;96(8):507-14.

4. Motofei IG. Biology of Cancer; From Cellular Cancerogenesis to Supracellular Evolution of Malignant Phenotype. *Cancer Invest.* 2018;36(5):309-17. DOI: 10.1080/07357907.2018.1477955.

5. Nebbioso A, Tambaro FP, Dell'Aversana C, Altucci L. Cancer epigenetics: Moving forward. *PLoS Genet.* 2018;14(6):e1007362. DOI: 10.1371/journal.pgen.1007362.

6. Martens-Uzunova ES, Böttcher R, Croce CM, Jenster G, Visakorpi T, Calin GA. Long noncoding RNA in prostate, bladder, and kidney cancer. *Eur Urol.* 2014;65(6):1140-51. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.12.003.

7. Wang L, Fu D, Qiu Y, Xing X, Xu F, Han C, et al. Genome-wide screening and identification of long noncoding RNAs and their interaction with protein coding RNAs in bladder urothelial cell carcinoma. *Cancer Lett.* 2014;349(1):77-86. DOI: 10.1016/j.canlet.2014.03.033.

8. Zhu H, Li X, Song Y, Zhang P, Xiao Y, Xing Y. Long non-coding RNA ANRIL is up-regulated in bladder cancer and regulates bladder cancer cell proliferation and apoptosis through the intrinsic pathway. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015;467(2):223-28. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.10.002.

9. Martínez-Fernández M, Feber A, Dueñas M, Segovia C, Rubio C, Fernandez M, et al. Analysis of the Polycomb-related lncRNAs HOTAIR and ANRIL in bladder cancer. *Clin Epigenetics.* 2015;7:109. DOI: 10.1186/s13148-015-0141-x.

10. Sun X, Du P, Yuan W, Du Z, Yu M, Yu X, et al. Long non-coding RNA HOTAIR regulates cyclin J via inhibition of microRNA-205 expression in bladder cancer. *Cell Death Dis.* 2015;6(10):e1907. DOI: 10.1038/cddis.2015.269.

11. Li C, Cui Y, Liu LF, Ren WB, Li QQ, Zhou X, et al. High Expression of Long Noncoding RNA MALAT1 Indicates a Poor Prognosis and Promotes Clinical Progression and Metastasis in Bladder Cancer. *Clin Genitourin Cancer.* 2017;15(5):570-76. DOI: 10.1016/j.clgc.2017.05.001.

12. Zhan Y, Du L, Wang L, Jiang X, Zhang S, Li J, et al. Expression signatures of exosomal long non-coding RNAs in urine serve as novel non-invasive biomarkers for diagnosis and recurrence prediction of bladder cancer. *Mol Cancer.* 2018;17(1):142. DOI: 10.1186/s12943-018-0893-y.

13. Tung M, Wen Y, Wang S, Lin Y, Chow J, Yang S, et al. Impact of Long Non-Coding RNA HOTAIR Genetic Variants on the Susceptibility and Clinicopathologic Characteristics of Patients with Urothelial Cell Carcinoma. *J Clin Med.* 2019;8(3):E282.

14. Yang P, Hsieh M, Hung T, Wang S, Chen S, Lee M, et al. Effects of long noncoding RNA H19 polymorphisms on urothelial cell carcinoma development. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(8):E1322.

15. Volkohon A, Chumachenko Ya, Roshchupkin A, Harbuzova V, Ataman O. Association between rs3200401 long non-coding RNA MALAT1 gene polymorphism and bladder cancer development. *Bukovinian Medical Herald.* 2019;23(3):23-7. DOI: 10.24061/2413-0737.XXIV.3.91.2019.57.

16. Volkohon A, Chumachenko Ya, Harbuzova V, Ataman O. Association analysis between rs1899663 HOTAIR gene polymorphism and bladder cancer development in Ukrainian population. *Zaporozhye medical journal.* 2019;21(6):751-58. DOI: 10.14739/2310-1210.2019.6.186498.

17. Volkohon A, Obukhova O, Harbuzova V, Ataman O. Analysis of association between long non-coding RNA ANRIL gene rs4977574 polymorphism and bladder cancer development. *Fiziologichnyi Zhurnal.* 2020;60(2-3):13-20.

18. Khorshidi HR, Taheri M, Noroozi R, Sarrafzadeh S, Sayad A, Ghafouri-Fard S. ANRIL genetic variants in Iranian breast cancer patients. *Cell J.* 2017;19(Suppl 1):72-8. DOI: 10.22074/cellj.2017.4496.

19. Taheri M, Pouresmaeili F, Omrani MD, Habibi M, Sarrafzadeh S, Noroozi R, et al. Association of ANRIL gene polymorphisms with prostate cancer and benign prostatic hyperplasia in an Iranian population. *Biomark Med.* 2017;11(5):413-22. DOI: 10.2217/bmm-2016-0378.

20. Hong JH, Jin EH, Chang IA, Kang H, Lee SI, Sung JK. Association of long noncoding RNA MALAT1 polymorphisms with gastric cancer risk in Korean individuals. *Mol Genet Genomic Med.* 2020;8(12):e1541. DOI: 10.1002/mgg3.1541.

21. Qu Y, Shao N, Yang W, Wang J, Cheng Y. Association of polymorphisms in MALAT1 with the risk of esophageal squamous cell carcinoma in a Chinese population. *Onco Targets Ther.* 2019;12:2495-2503. DOI: 10.2147/OTT.S191155.

22. Wang C, Li Y, Li YW, Zhang HB, Gong H, Yuan Y, et al. HOTAIR lncRNA SNPs rs920778 and rs1899663 are associated with smoking, male gender, and squamous cell carcinoma in a Chinese lung cancer population. *Acta Pharmacol Sin.* 2018;39(11):1797-1803. DOI: 10.1038/s41401-018-0083-x.

23. Yang X, He J, Chang Y, Luo A, Luo A, Zhang J, et al. HOTAIR gene polymorphisms contribute to increased neuroblastoma susceptibility in Chinese children. *Cancer.* 2018;124(12):2599-2606. DOI: 10.1002/cncr.31353.

24. Yuan LT, Chang JH, Lee HL, Yang YC, Su SC, Lin CL, et al. Genetic variants of lncRNA MALAT1 exert diverse impacts on the risk and clinicopathologic characteristics of patients with hepatocellular carcinoma. *J Clin Med.* 2019;8(9):1406. DOI: 10.3390/jcm8091406.

25. Li L, Sun R, Liang Y, Pan X, Li Z, Bai P, et al. Association between polymorphisms in long non-coding RNA PRNCR1 in 8q24 and risk of colorectal cancer. *J Exp Clin Cancer Res.* 2013;32(1):104. DOI: 10.1186/1756-9966-32-104.

26. Lin Y, Guo W, Li N, Fu F, Lin S, Wang C. Polymorphisms of long non-coding RNA HOTAIR with breast cancer susceptibility and clinical outcomes for a southeast Chinese Han population. *Oncotarget*. 2018;9(3):3677-89. DOI: 10.18632/oncotarget.23343.

27. Hassanzarei S, Hashemi M, Sattarifard H, Hashemi SM, Bahari G, Ghavami S. Genetic polymorphisms of HOTAIR gene are associated with the risk of breast cancer in a sample of southeast

Iranian population. *Tumour Biol*. 2017;39(10):1010428317727539. DOI: 10.1177/1010428317727539.

28. Royds JA, Pilbrow AP, Ahn A, Morrin HR, Frampton C, Russell IA, et al. The rs11515 polymorphism is more frequent and associated with aggressive breast tumors with increased ANRIL and decreased p16 (INK4a) expression. *Front Oncol*. 2016;5:306. DOI: 10.3389/fonc.2015.00306.

Відомості про авторів

Волкогон Андрій Дмитрович – канд. мед. наук, асистент кафедри хірургії та онкології Сумського державного університету.

Гарбузова Вікторія Юріївна – д-р біол. наук, проф., завідувач наукової лабораторії молекулярно-генетичних досліджень Сумського державного університету.

Данілішин Ілля Віталійович – студент 2-го курсу Медичного інституту Сумського державного університету.

Нечипоренко Денис Павлович – студент 2-го курсу Медичного інституту Сумського державного університету.

Атаман Олександр Васильович – д-р мед. наук, проф. кафедри фізіології і патофізіології з курсом медичної біології Сумського державного університету.

Сведения об авторах

Волкогон Андрей Дмитриевич – канд. мед. наук, ассистент кафедры хирургии и онкологии Сумского государственного университета.

Гарбузова Виктория Юрьевна – д-р биол. наук, проф., заведующая научной лабораторией молекулярно-генетических исследований Сумского государственного университета.

Данилишин Илья Витальевич – студент 2-го курса Медицинского института Сумского государственного университета.

Нечипоренко Денис Павлович – студент 2-го курса Медицинского института Сумского государственного университета.

Атаман Александр Васильевич – д-р мед. наук, проф. кафедры физиологии и патофизиологии с курсом медицинской биологии Сумского государственного университета.

Information about the authors

Volkogon Andrii Dmytrovych – PhD, Assistant Professor of Surgery and Oncology Department of Sumy State University, Symu, Ukraine.

Harbuzova Viktoriia Yuriivna – Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of Scientific Laboratory of Molecular Genetic Research of Sumy State University, Symu, Ukraine.

Danilishin Ilya Vitaliiovych – 2nd year student of the Medical Institute of Sumy State University, Symu, Ukraine.

Nechyporenko Denys Pavlovyoch – 2nd year student of the Medical Institute of Sumy State University, Symu, Ukraine.

Ataman Olexander Vasyliovych – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Physiology and Pathophysiology with Medical Biology Course of Sumy State University, Symu, Ukraine.

Надійшла до редакції 26.03.2021

Рецензент — д-р мед. н. Бодяка В.Ю.

© *А.Д. Волкогон, В.Ю. Гарбузова, І.В. Данілішин, Д.П. Нечипоренко, О.В. Атаман, 2021*