

Н.Ю. Лук'янова
Т.М. Яловенко
В.Ф. Чехун

Інститут експериментальної
патології, онкології
і радіобіології
ім. Р.Є. Кавецького
НАН України, Київ, Україна

Ключові слова: рак молочної
залози, гепсидин, прогноз
перебігу.

ОСОБЛИВОСТІ ЕКСПРЕСІЇ ГЕПСИДИНУ У ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Мета: дослідити експресію гепсидину у пухлинних клітинах хворих на рак молочної залози (РМЗ) та оцінити її клінічне значення. **Об'єкт і методи:** 132 хворих на РМЗ I–II стадії віком від 23 до 75 років (середній вік — $50,2 \pm 3,1$ року); клінічні, імуногістохімічні, морфологічні та статистичні методи. **Результати:** доведено існування прямого кореляційного зв'язку між експресією гепсидину та проліферативною активністю клітин РМЗ, а також зворотнього зв'язку з наявністю експресії рецепторів естрогенів у пухлинних клітинах. Експресія гепсидину у клітинах РМЗ корелює зі стадією захворювання, розвитком метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах і низьким ступенем диференціювання клітин пухлини. Встановлено, що загальна виживаність хворих на РМЗ є значно гіршою за наявності у тканині пухлин експресії гепсидину на тлі відсутності рецепторів естрогенів і високої проліферативної активності пухлинних клітин. **Висновок:** отримані результати свідчать, що наявність експресії гепсидину у пухлинних клітинах є маркером несприятливого прогнозу у хворих на РМЗ. Показники експресії гепсидину у пухлинних клітинах можуть бути використані як додаткові критерії прогнозу клінічного перебігу РМЗ.

ВСТУП

Рак молочної залози (РМЗ) залишається актуальною проблемою онкології та однією з основних причин смерті жінок в усьому світі. Фундаментальні дослідження останніх років відродили інтерес до вивчення ролі, яку відіграє у пухлинному процесі обмін ендogenousного заліза, що дає змогу розглядати його як перспективну мішень при медикаментозному лікуванні пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями [1–3]. Це підтверджено даними власних досліджень у системі *in vitro*, згідно з якими найбільш суттєві порушення гомеостазу ендogenousного заліза та підвищення рівня експресії залізовмісних білків відзначають у клітинах РМЗ найагресивнішого — мезенхімального — фенотипу та у клітинах із фенотипом множинної лікарської резистентності [4, 5]. Також нами встановлено зв'язок рівня феритину в сироватці крові та пухлинній тканині з молекулярним підтипом РМЗ і чутливістю хворих до неoad'ювантної терапії [6–8].

Актуальність вивчення ролі залізовмісних білків у хворих на рак зумовлена їхньою участю у регуляції обміну заліза за наявності в організмі злоякісного росту. Особливого інтересу подібні дослідження набувають у хворих на РМЗ, оскільки гормональний статус жінки тісно асоційований зі значними коливаннями вмісту заліза в організмі [9, 10]. Існують також дані, що свідчать про синергізм порушень метаболізму заліза та естрогенів при виникненні РМЗ [11–13].

Серед відомих білків, які регулюють обмін заліза, найменш вивченим у патогенезі та клінічному перебігу РМЗ є гепсидин (Гп) — гормоноподібний пептид (молекулярна маса 470 кДа), що складається з 25 амінокислотних залишків, з високим вмі-

стом цистеїну [14]. Уперше Гп був виявлений у сечі та описаний у 2001 р. С.Н. Park і співавторами як антибактеріальний пептид, здатний пошкоджувати мембрану бактерій [15]. У подальшому цей пептид був виділений також із плазми крові [16]. Встановлено, що синтез Гп індукується за умов перевантаження організму залізом, що підтвердило участь цього білка у регуляції метаболізму заліза [17]. У нормі синтез Гп відбувається в основному в гепатоцитах. Але є відомості про те, що він може синтезуватися у клітинах багатьох органів (серце, легені, головний і спинний мозок, кишечник, яєчники, шлунок, підшлункова залоза, скелетні м'язи, сім'яники), а також у моноцитах, нейтрофілах, макрофагах і лімфоцитах [18, 19].

Механізм активації Гп складний і залежить від його взаємодії з феропортином. Феропортин — єдиний експортер клітинного заліза, який синтезується в макрофагах, гепатоцитах, еритроцитах дванадцятипалої кишки і клітинах плаценти [20]. Гп регулює посттрансляційну експресію феропортину. Зв'язуючись із цим білком, він викликає його інтерналізацію та деградацію в ендолізосомах, що, у свою чергу, блокує транспорт заліза [21]. Таким чином, підтримка та регуляція метаболізму заліза в організмі здійснюється за безпосередньою участю Гп.

Існують дані доступної літератури, які свідчать про зв'язок між показниками рівня Гп у сироватці крові та його вмістом у пухлинних клітинах (ПК) з агресивністю клінічного перебігу злоякісних новоутворень. Зокрема, високий рівень Гп визначається у сироватці крові хворих на рак нирки і легені та корелює з наявністю метастазів [22–24]. Підвищення експресії Гп у ПК корелює зі стадією роз-

повсюдження аденокарцином товстої кишки [25]. У 2010 р. з'явилися перші повідомлення про роль Гп у перебігу РМЗ. Показано, що зниження експресії феропортину та підвищення експресії Гп у ПК корелює з агресивністю РМЗ і низькою виживаністю хворих [26].

Нашими попередніми дослідженнями в системі *in vitro* встановлено, що найвища експресія Гп визначається у клітинах РМЗ високого ступеня злоякісності. Вона корелює з відсутністю експресії рецепторів стероїдних гормонів, високим проліферативним та інвазивним потенціалом клітин [27]. Незважаючи на те що на сьогодні вже доведено, що розвиток і клінічні прояви РМЗ тісно пов'язані з порушеннями обміну ендogenous заліза, у доступній літературі не існує єдиної думки щодо механізмів порушень функціонування Гп і його значення для оцінки прогнозу клінічного перебігу цієї нозологічної форми пухлин.

Мета роботи: дослідити експресію Гп у ПК хворих на РМЗ та оцінити її клінічне значення.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

В основу роботи покладено ретроспективний аналіз результатів обстеження, лікування і виживаності 132 хворих на РМЗ I–II стадії, які перебували на стаціонарному лікуванні у Київському міському клінічному онкологічному центрі протягом 2005–2007 рр. Досліджували зразки операційного матеріалу РМЗ, які зберігалися у базі клінічних даних відділу механізмів протипухлинної терапії Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України [28]. Стадію пухлинного процесу визначали згідно з класифікацією TNM (6-те видання, 2002 р.). Гістологічний тип видалених пухлин верифікували при морфологічному дослідженні (забарвлення гематоксиліном та еозинном) відповідно до Міжнародної гістологічної класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я (2006). Залежно від клінічних показань хворим проводили органозберігаючі операції чи радикальні мастектомії за Маденом і ад'ювантну поліхіміотерапію згідно зі стандартами лікування, прийнятими в Україні (режими CAF або AC з інтервалом в 21 день, від 4 до 6 курсів). Післяопераційне променеве лікування проводили на гамма-терапевтичному апараті «TERAGAM» (разова вогнищева доза — 2 Гр, сумарна вогнищева доза — 40 Гр на ділянку післяопераційного рубця, пахвову, парастеральну та надключичну ділянки).

Імуногістохімічне (ІГХ) дослідження рецепторів естрогенів (РЕ), прогестерону (РП), Гп і маркера проліферативної активності пухлин (Ki-67) у ПК проводили на парафінових зрізах (4–5 мікронів). Як первинні антитіла використовували МкАТ, специфічні до Гп-25 (клон ab30760; Abscam, США), РЕ (клон 1D5), РП (клон PgR636) та Ki-67 (клон MIB-1; DakoCytomation, Данія). Для візуалізації результатів реакції застосовували набір реактивів

EnVision System (Dako LSAB2 system, Данія) відповідно до рекомендацій виробника, зрізи забарлювали гематоксиліном Мейера. Для оцінки експресії Гп використовували напівкількісний метод. Аналіз результатів проводили за допомогою оптичної мікроскопії (×100, олійна імерсія) з використанням класичного методу H-Score:

$$S = 1 \times N_{1+} + 2 \times N_{2+} + 3 \times N_{3+}$$

де S — показник «H-Score»; N_{1+} , N_{2+} та N_{3+} — кількість клітин із низькою, середньою та високою експресією. Кінцевий результат обчислення виражали у балах: 50–100 балів — низька, 101–200 балів — середня, 201–300 балів — висока експресія Гп [29].

Статистичну обробку результатів ІГХ дослідження проводили з використанням методів варіаційної статистики із застосуванням програми Statistica 6.0. Для оцінки достовірності відмінностей показників експресії досліджених маркерів та інших клініко-патологічних параметрів використовували *t*-критерій Стьюдента. Оцінку виживаності проводили за методом Каплана — Мейера. Відмінності між кривими оцінювали з використанням log-rank-тесту. Кореляційний аналіз проводили шляхом обчислення коефіцієнта кореляції Пірсона. Критичний рівень статистичної значущості приймали при $p = 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Загальну клінічну характеристику 132 хворих на РМЗ I–II стадії наведено у табл. 1. Кількість хворих на РМЗ I стадії становила 26,5%, II — 73,5%. Вік пацієнтів коливався від 23 до 75 років, середній вік — $50,2 \pm 3,1$ року. Найбільша кількість хворих була у віковому інтервалі 51–60 років (рис. 1).

Таблиця 1
Загальна клінічна характеристика хворих на РМЗ I–II стадії

Показник	Кількість хворих	
	n	%
Загальна кількість хворих	132	100
Вік хворих (років)		
Середній		50,2 ± 3,1
Коливання віку		23–75
Менструальна функція		
Збережена	47	35,6
Менопауза	85	64,4
Стадія РМЗ за TNM		
Стадія I	35	26,5
Стадія II	97	73,5
Метастази у регіонарних лімфатичних вузлах (РЛВ) (категорія N)		
N0	95	72,0
N1–3	37	28,0
Віддалені метастази (категорія M)		
M0	132	100,0
Морфологія РМЗ		
Інфільтративний протоковий рак	92	69,7
Інфільтративний часточковий рак	40	30,3
Ступінь диференціювання РМЗ		
G1 (високий)	38	28,8
G2 (помірний)	64	48,5
G3 (низький)	30	22,7
Молекулярний фенотип пухлин		
PE+	86	65,2
РП+	98	74,2
Ki-67+	83	62,9

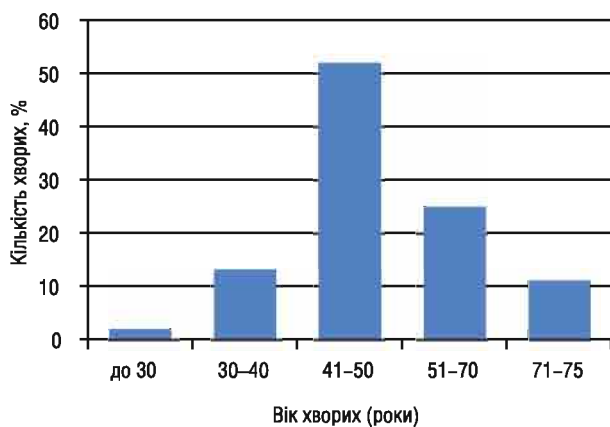


Рис. 1. Розподіл хворих на РМЗ I–II стадії за віком

За результатами комплексного обстеження (рентгенологічне, ультразвукове, лабораторне) у 28,0% хворих діагностовано метастази у РЛВ (N1–3), віддалених метастазів не виявлено.

При морфологічному дослідженні пухлин встановлено, що у більшості хворих був інфільтративний протоковий РМЗ (69,7%), у решти (30,3%) — часточковий; при цьому частіше реєстрували помірний ступінь диференціювання РМЗ (48,5%) порівняно з високим і низьким (28,8 і 22,7% відповідно). Експресію РЕ, РП і Ki-67 визначено у 65,2; 74,2 та 62,9% досліджених пухлин відповідно.

Аналіз результатів ІГХ визначення експресії Гп показав, що частота пухлин із позитивною реакцією становила 58,3%. Середній і високий рівень експресії виявлено у 44,2% хворих. Результати ІГХ дослідження експресії Гп розглядали залежно від віку хворих, стадії РМЗ, ступеня диференціювання пухлин, гістологічного типу, наявності метастазів у РЛВ і молекулярного фенотипу утворень (рецепторний статус і проліферативна активність).

Встановлено, що експресія Гп більш характерна для хворих на РМЗ II стадії (41,2% позитивних пухлин) порівняно з групою пацієнтів із РМЗ I стадії (25,7%; $p < 0,05$) (табл. 2). Подальший аналіз показав, що у групі хворих із високим і помірним ступенем диференціювання РМЗ кількість Гп-позитивних пухлин була меншою (39,5 та 53,1% відповідно), ніж у пацієнтів із низьким ступенем диференціювання (90,0%; $p < 0,05$). Кількість пухлин із позитивною реакцією при визначенні Гп виявилася більшою у хворих на РМЗ із метастазами у РЛВ (64,9 порівняно з 26,3%; $p < 0,05$). Встановлено, що найбільша кількість Гп-позитивних пухлин була у пацієнтів із відсутністю РЕ та високим рівнем експресії Ki-67 (рис. 2).

Як свідчать дані табл. 3, не визначено достовірних кореляційних зв'язків між експресією Гп у пухлинах і віком хворих, гістологічним типом утворень, наявністю експресії РП. Однак встановлено, що наявність експресії Гп у пухлинній тканині прямо корелює з проліферативною активністю клітин, ступенем диференціювання клітин пухлин, стадією за-

хворювання, розвитком метастазів у РЛВ. Доведено існування залежності експресії Гп від наявності РЕ.

Таблиця 2

Розподіл пухлин з експресією Гп залежно від клініко-морфологічних характеристик

Клініко-морфологічні характеристики		Кількість пухлин із позитивною реакцією		Кількість пухлин із негативною реакцією	
		п	%	п	%
Стадія РМЗ	Стадія I (n = 35)	9	25,7	26	74,3
	Стадія II (n = 97)	40	41,2	57	58,8
Ступінь диференціювання РМЗ	Високий (n = 36)	15	39,5	23	60,5
	Помірний (n = 64)	34	53,1	30	46,9
	Низький (n = 30)	27	90,0	3	10,0
Наявність метастазів у РЛВ	N0 (n = 95)	25	26,3	70	73,7
	N1–3 (n = 37)	24	64,9	13	35,1

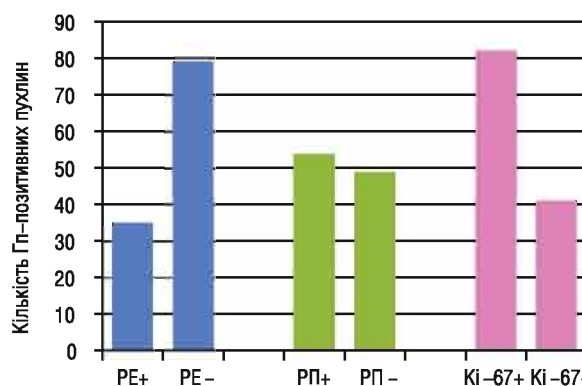


Рис. 2. Експресія Гп залежно від молекулярного фенотипу РМЗ

Таблиця 3

Коефіцієнти кореляції експресії Гп із клінічними, морфологічними та молекулярно-біологічними характеристиками РМЗ

Показники		Коефіцієнт кореляції, r
Експресія Гп	Вік хворих	0,06
	Стадія захворювання	0,27*
	Гістологічний тип РМЗ	0,06
	Ступінь диференціювання РМЗ	0,32*
	Метастази у РЛВ	0,41*
	Експресія РЕ	-0,33*
	Експресія РП	0,12
	Проліферативна активність (експресія Ki-67)	0,38*

*Рівень значущості коефіцієнта кореляції $p < 0,05$.

Враховуючи дані щодо зв'язку експресії Гп із наявністю РЕ та проліферативною активністю клітин РМЗ, на наступному етапі ми проаналізували виживаність хворих з урахуванням значених маркерів у ПК. Як свідчать представлені на рис. 3 дані, загальна виживаність пацієнтів із РМЗ була вищою за відсутності у пухлинах експресії Гп при наявності РЕ та низькій проліферативній активності ПК.

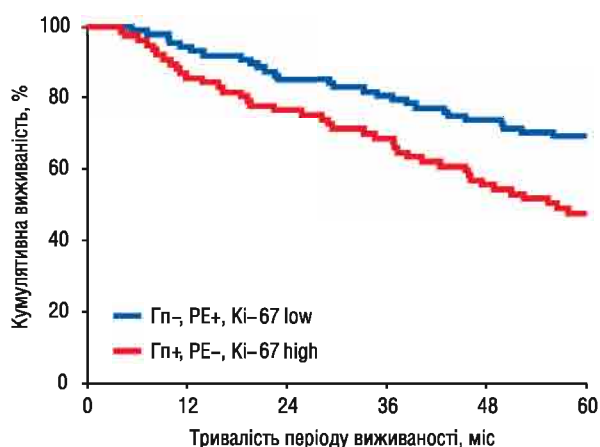


Рис. 3. Загальна виживаність (за Капланом — Мейером) хворих на РМЗ залежно від експресії Гп у пухлинній тканині (застосовували long-rank тест, $\chi^2 = 16,25$, $p < 0,01$)

Отже, отримані дані вказують на зв'язок рівня Гп у пухлинній тканині з деякими клініко-морфологічними показниками РМЗ і свідчать, що наявність експресії цього білка можна вважати маркером несприятливого прогнозу. Значення залізовмісного білка Гп у виникненні та прогресуванні онкологічних захворювань, у тому числі РМЗ, підтверджується даними клінічних спостережень та експериментальних досліджень [25, 30].

Механізми порушень Гп на сьогодні остаточно не з'ясовано. Як дефіцит заліза, так і його надлишок можуть мати свої негативні наслідки для організму в цілому. Відомо, що у 20% жінок у розвинутих країнах реєструють дефіцит заліза, що є додатковим фактором, який спричиняє підвищення концентрації VEGF і, відповідно, активацію ангіогенезу в пременопаузальний період [31]. На думку деяких дослідників, підвищення рівня заліза у жінок у менопаузі за умов дефіциту естрогенів відбувається саме за рахунок порушення функціонування Гп. У нормі синтез Гп здійснюється за безпосередньої участю естрогену через GPR30-BMP6-залежний механізм. Експериментальними дослідженнями встановлено, що порушення гормонального балансу, зокрема дефіцит естрогенів, викликаний оваріоектомією, призводить до зниження рівня печінкового Гп за рахунок пригнічення синтезу його основного регулятора — білка BMP6. Це спричиняє підвищення абсорбції заліза в дванадцятипалій кишці та сприяє збільшенню його запасів в організмі [32]. Зазначені факти є підтвердженням участі Гп у гормональному канцерогенезі.

Отримані нами дані щодо експресії Гп переважно в PE-негативних пухлинах із високим проліферативним потенціалом і низьким ступенем диференціювання є підтвердженням участі цього залізовмісного білка у формуванні ступеня злоякісності РМЗ. Про це також свідчать результати наших попередніх досліджень у системі *in vitro* щодо високого рівня Гп у клітинах ліній РМЗ людини, які характеризуються агресивним мезенхімальним фенотипом,

та у хворих із низькодиференційованими пухлинами [33]. Встановлені зв'язки між експресією Гп із розвитком метастазів і стадією розповсюдження хвороби збігаються з даними інших авторів та є підтвердженням значення порушень метаболізму заліза у прогресуванні та агресивності перебігу РМЗ [5].

Таким чином, високий рівень Гп у тканині пухлин асоціюється з несприятливим перебігом РМЗ і, вірогідно, призводить до інгібування експресії феропортину та пригнічення виходу іонів заліза у позаклітинне середовище, що сприяє їх накопиченню всередині клітин і стимулює проліферацію.

ВИСНОВКИ

1. У хворих на РМЗ відзначено залежність експресії Гп від ступеня диференціювання пухлин, стадії захворювання, розвитку метастазів у РЛВ.
2. Показано наявність достовірних кореляційних зв'язків між експресією Гп і PE у пухлинах і проліферативною активністю їх клітин. Не виявлено зв'язків між експресією Гп у пухлинах і віком хворих, гістологічним типом пухлин, експресією РП.
3. Встановлено, що загальна виживаність хворих на РМЗ є значно гіршою за наявності в тканині пухлин експресії Гп на тлі відсутності PE та високої проліферативної активності ПК.
4. Отримані дані можуть стати підґрунтям для розробки нових діагностичних критеріїв та удосконалення існуючих схем протипухлинного лікування з урахуванням порушень обміну заліза у хворих на РМЗ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Чехун ВФ, Шпилева СИ. Роль ендогенного заліза в формуванні чутливості опухолі к протипухлинній терапії. *Вопр онкол* 2010; **56** (3): 251–61.
2. Terman A, Kurz T. Lysosomal iron, iron chelation, and cell death. *Redox Signal* 2013; **18** (8): 888–98.
3. Torti SV, Torti FM. Cellular iron metabolism in prognosis and therapy of breast cancer. *Crit Rev Oncol* 2013; **18** (5): 435–48.
4. Shpileva SI, Tryndyak VP, Kovalchuk O, et al. Role of ferritin alterations in human breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat* 2011; **126** (1): 63–71.
5. Chekhun VF, Lukyanova NY, Burlaka AP, et al. Iron metabolism disturbances in the MCF-7 human breast cancer cells with acquired resistance to doxorubicin and cisplatin. *Int J Oncol* 2013; **43** (5): 1481–6.
6. Чехун СВ, Лук'янова НЮ, Собченко СО та ін. Зв'язок сироваткового та пухлинного феритину з клініко-морфологічним та молекулярним профілем пухлин у хворих на рак молочної залози. *Онкологія* 2014; **16** (4): 275–82.
7. Антішова СВ, Шепіль ОВ, Лук'янова НЮ та ін. Зв'язок рівня феритину в сироватці крові та пухлинній тканині з чутливістю до неoad'ювантної хіміотерапії у хворих на рак молочної залози. *Онкологія* 2013; **15** (3): 204–9.
8. Чехун ВФ, Шепіль ОВ, Лук'янова НЮ та ін. Спосіб прогнозування чутливості до неoad'ювантної терапії у хворих на рак молочної залози. Патент № 84044 від 10.10.2013. Опубл Бюл № 19/2013.
9. Torti SV, Torti FM. Iron and cancer: more to be mined. *Nat Rev Cancer* 2013; **13**: 342–55.
10. Callens C, Coulon S, Naudin J, et al. Targeting iron homeostasis induces cellular differentiation and synergizes with dif-

ferentiating agents in acute myeloid leukemia. *J Exp Med* 2010; **207** (4): 731–50.

11. Marques O, da Silva BM, Porto G, Lopes C. Iron homeostasis in breast cancer. *Cancer Lett* 2014; **347** (1): 1–14.

12. Moore AB, Shannon J, Chen C, et al. Dietary and stored iron as predictors of breast cancer risk: a nested case-control study in Shanghai. *Int J Cancer* 2009; **125**: 1110–7.

13. Cozzi A, Corsi B, Levi S, et al. Overexpression of wild type and mutated human ferritin H-chain in HeLa cells: *in vivo* role of ferritin ferroxidase activity. *J Biol Chem* 2000; **275**: 25122–9.

14. Nguyen NB, Callaghan KD, Ghio AJ, et al. Heparin expression and iron transport in alveolar macrophages. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2006; **291** (3): L417–5.

15. Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. Heparin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Bio Chem* 2001; **276** (11): 7806–10.

16. Nemeth E, Rivera S, Gabajan V, et al. IL6 mediates hypoferrremia inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest* 2004; **113** (9): 1271–6.

17. Pigeon C, Ilyin G, Courselaud B, et al. A new mouse liver-specific protein homologous to human antibacterial hepcidin is overexpressed during iron overload. *J Biol Chem* 2001; **276**: 7811–9.

18. Christiansen H, Saile B, Hermann RM, et al. Increase of hepcidin plasma and urine levels is associated with acute proctitis and changes in hemoglobin levels in primary radiotherapy for prostate cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2007; **133**: 297–304.

19. Swinkels DW, Drenth JPH. Heparin in the management of patients with mild non-hemochromatotic iron overload: Fact or fiction? *J Hepatol* 2008; **49**: 680–5.

20. Politou M, Papanikolaou G. Heparin: A key iron regulator involved in the pathogenesis of anaemia of chronic disease. *Hema* 2004; **7**: 165–74.

21. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, et al. Heparin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* 2004; **306**: 2090–3.

22. Kamai T, Tomosugi N, Abe H, et al. Increased serum hepcidin-25 level and increased tumor expression of hepcidin mRNA are associated with metastasis of renal cell carcinoma. *BMC Cancer* 2009; **9** (270): 1–9.

23. Chen Q, Wang L, Ma Y, et al. Increased hepcidin expression in non-small cell lung cancer tissue and serum is associated with clinical stage. *Thor Cancer* 2014; **5** (1): 14–24.

24. Wang S-J, Gao C, Chen B-A. Advancement of the study on iron metabolism and regulation in tumor cells. *Chinese J Cancer* 2010; **29** (4): 451–5.

25. Ward DG, Roberts K, Brookes MJ, et al. Increased hepcidin expression in colorectal carcinogenesis. *World J Gastroenterol* 2008; **14** (9): 1339–45.

26. Torti SV, Torti FM. Ironing out cancer. *Cancer Res* 2011; **71** (5): 1511–4.

27. Задворний ТВ, Яловенко ТМ, Павлова АО. Роль гепсидину у формуванні агресивного фенотипу клітин раку молочної залози. Тези XIII Міжн наук конф молодих вчених «Шевченківська весна: Біологія-2015». Київ, 2015: 44.

28. Chekhun SV, Zadvornyy TV, Tymovska YuO, et al. CD44+/CD24– markers of cancer stem cells in patients with breast cancer of different molecular subtypes. *Exp Oncol* 2015; **37** (1): 58–63.

29. Pirkker R, Pereira JR, von Pawel J, et al. EGFR expression as a predictor of survival for first-line chemotherapy plus cetuximab

in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol* 2012; **13**: 33–42.

30. Kijima H, Sawada T, Tomosuga N, et al. Expression of hepcidin mRNA is uniformly suppressed in hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer* 2008; **8** (167): 1–8.

31. Peyssonnaud C, Zinkernagel AS, Schuepbach RA, et al. Regulation of iron homeostasis by the hypoxia-inducible transcription factors (HIFs). *J Clin Invest* 2007; **117** (7): 1926–8.

32. Ikeda Y, Tajima S, Izawa-Ishizawa Y. Estrogen regulates hepcidin expression via GPR30-BMP6-dependent signaling in hepatocytes. *PLoS One* 2012; **7** (7): 1–9.

33. Яловенко ТМ, Задворний ТВ, Павлова АО. Зв'язок експресії гепсидину з клініко-морфологічними характеристиками раку молочної залози. Мат наук-практ конф з участю міжнародних спеціалістів, присвячена дню науки «Внесок молодих вчених і спеціалістів у розвиток медичної науки і практики: нові перспективи». Харків, 2015: 104.

FEATURES OF HEPcidIN EXPRESSION IN PATIENTS WITH BREAST CANCER

N.Y. Lukyanova, T.M. Yalovenko, V.F. Chekhun

Summary. *Aim:* to investigate hepcidin expression in tumor cells of patients with breast cancer (BC) and to evaluate its clinical significance. **Object and Methods:** 132 stages I–II BC patients, 23 to 75 years old (mean age — 50.2 ± 3.1 years); clinical, immunohistochemical, morphological and statistical methods. **Results:** we revealed the existence of a direct correlation between hepcidin expression and BC cells' proliferative activity as well as negative correlation between the hepcidin and estrogen receptor expression in tumor cells. Heparin expression in BC cells correlated with disease stage, development of metastases in regional lymph nodes and low degree of tumor cells differentiation. It was shown that overall survival rate of BC patients is significantly worse in the case of hepcidin expression in tumor tissue. At the same time estrogen receptors were absent and high proliferative activity of tumor cells was seen. **Conclusion:** our results indicated that the presence of hepcidin expression in tumor cells was a marker of unfavorable prognosis for patients with BC. Indices of hepcidin expression in tumor cells could be used as additional criteria for prediction of BC course.

Key Words: breast cancer, hepcidin, prognosis.

Адреса для листування:

Лук'янова Н.Ю.

03022, Київ, вул. Васильківська, 45

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України

E-mail: lu_na_u@rambler.ru

Одержано: 30.10.2015