

Л.А. Налескіна
Н.Ю. Лук'янова
В.Ф. Чехун

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

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ ЗАСАДИ КЛІНІЧНОЇ ГЕТЕРОГЕННОСТІ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ (огляд літератури)

Ключові слова: рак молочної залози, генетична компонента, молекулярно-генетичні зміни, молекулярні підтипи, металовмісні протеїни, фенотип, внутрішньопухлинна гетерогенність.

В огляді узагальнено інформацію про генетичні та молекулярно-біологічні зміни на рівні пухлини та організму при раку молочної залози (РМЗ) і клінічну гетерогенність цього захворювання. Показано сучасні вектори досліджень щодо діагностики та прогнозу РМЗ, які базуються на даних фундаментальних досягнень з генетики та молекулярної біології. Розглядаються наступні питання: молекулярно-генетична класифікація РМЗ як підсумок вивчення гетерогенності пухлин за молекулярно-біологічними характеристиками; внесок генетичної компоненти у клінічну гетерогенність РМЗ; обґрунтування генетичного походження внутрішньопухлинної морфологічної гетерогенності РМЗ; металовмісні протеїни: властивості, що зумовлюють вплив на особливості перебігу пухлинного процесу.

На сьогодні рак молочної залози (РМЗ) у багатьох країнах світу залишається найбільш розповсюдженим онкологічним захворюванням серед жіночого населення [1, 2]. За статистикою Всесвітньої організації охорони здоров'я, у всьому світі щорічно реєструють 1,1 млн нових випадків захворювання і помирає більше 411 тис. жінок. Найвищі показники захворюваності на РМЗ зафіксовано у США, Канаді, Франції, Ізраїлі, Швейцарії, країнах Балтії, а найнижчі — в Японії, середньоазійських та африканських країнах [3]. Згідно з даними Національного канцер-реєстру України, у 2014 р. стандартизований показник захворюваності на РМЗ в Україні за світовим стандартом становив 41,7 при абсолютному показнику загальної кількості захворювань — 13 641 випадок [4]. За даними Американського Національного онкологічного реєстру, кожна 28-ма жінка в США помирає від РМЗ, а кожна 8-ма ризикує захворіти. За останні 10 років смертність від РМЗ серед жінок зросла більше ніж у 2,5 рази і зайняла 1-ше місце [5]. Стандартизований показник смертності в Україні в 2014 р. дорівнював 15,7 при загальній кількості померлих 5874 особи.

За останні роки численними експериментальними та клінічними дослідженнями показано, що труднощі діагностики, прогнозу та лікування хворих зі злоякісними новоутвореннями (ЗН) пов'язані з неоднозначними клінічними проявами пухлинного процесу та відмінностями морфолого-генетичних характеристик пухлин, зумовлених етіопатогенетичним різноманіттям неоплазій. Встановлено, що РМЗ є надзвичайно гетерогенним захворюванням із 20 гістологічними типами, 8 молекулярно-генетичними, 6 геномними підтипами, які характеризуються специфічними молекулярними, біохімічними властивостями, різним клінічним перебігом і різними безпосе-

редніми та віддаленими результатами лікування [6]. Тому однією з основних причин, які лежать в основі незадовільних результатів лікування хворих на РМЗ, є той факт, що у клінічній практиці при прогнозуванні процесу та визначенні терапевтичної тактики дотепер не враховується вже відома важлива інформація про різні прояви генетичних і молекулярно-біологічних змін на рівні пухлини та організму. Суттєві відмінності щодо особливостей виникнення РМЗ у жінок різного віку, перебігу захворювання, прогнозу та відповіді на лікувальні заходи, які розглядаються як прояви клінічної гетерогенності цієї патології, диктують необхідність поглиблених досліджень цього феномену у взаємозв'язку із внутрішньопухлинною та внутрішньоклітинною гетерогенністю.

Біологічне явище внутрішньоклітинної гетерогенності, в основі якої лежить генетична нестабільність, є багаторівневим і вважається ключовим фактором, що визначає спрямованість пухлинного процесу як на початку його виникнення, так і в реалізації різних форм пухлинної прогресії, тобто агресивності перебігу захворювання [7].

Існуючу фенотипову та генетичну різницю між жінками — носіями пухлин, високий ступінь внутрішньо- та міжпухлинного різноманіття РМЗ слід розцінювати як сукупність факторів, які визначають ризик прогресування хвороби та ефективність лікування. Отже, проблема гетерогенності постає як провідна і найбільш значима у дослідженнях щодо РМЗ.

Відомо, що РМЗ може розвинутися спонтанно, виникнути у жінок з родин із сімейним накопиченням онкологічної патології, а також у 5–10% як спадкова форма захворювання, 30% якого зумовлені мутаціями в генах *BRCA1/2* [8]. Кумулятивний ризик розвитку РМЗ для носіїв мутацій у гені *BRCA1* досягає 87%. Для підтвердження генетичного діагно-

зу використовуються різні методи ДНК-діагностики та їх комбінації. Це дає змогу у групах високого ризику проводити профілактичні хіміотерапевтичні та хірургічні заходи. Зокрема, повідомляється, що двостороння профілактична мастектомія сприяє зниженню ризику РМЗ на 90–94%.

Профілювання генної експресії значно вплинуло на розуміння біології РМЗ. Протягом останніх 15 років на підставі даних імуногістохімічних (ІГХ) досліджень виявлено та охарактеризовано 5 молекулярних підтипів РМЗ, які знайшли широке застосування у клінічній практиці [9–11]. Це дозволило переглянути існуючі традиційні класифікації РМЗ, засновані на гістопатології пухлин, і запропонувати молекулярно-генетичну класифікацію — більш інформативну і тому перспективну при визначенні прогнозу захворювання та плануванні лікувальної тактики.

В останні роки завдяки досягненням у галузі молекулярної біології з'явилася можливість більш поглибленого вивчення складових органів і систем, які беруть участь у регуляції життєдіяльності різних популяцій клітин в організмі (включно зі злоякісно трансформованими клітинами), а також у формуванні їх резистентності до протипухлинних препаратів. Важлива роль у спектрі таких досліджень відводиться вивченню металовмісних протеїнів (МВП), в першу чергу залізовмісних [12].

Отже, РМЗ на сьогодні розглядається як високо-різноманітне за клінічними, морфологічними, генетичними, молекулярними характеристиками захворювання. Тепер зрозуміло, що визнану гетерогенність РМЗ як клінічної нозологічної форми онкологічної патології не можна пояснити лише в аспекті віку хворої, розмірів пухлини, кількості метастазів у регіонарні лімфатичні вузли, стадії пухлинного процесу, гістологічного типу та ступеня диференціювання пухлини. Вирішальну роль у різних проявах клінічного перебігу пухлинного процесу відіграють такі важливі фактори, як нестабільність геному та зміни молекулярно-біологічного «портрету» пухлин.

Саме на висвітлення зв'язків між різноманітним змінам генетичних та молекулярно-біологічних характеристик при розвитку РМЗ (на рівні пухлини та організму) і внаслідок цього різних клінічних проявів перебігу захворювання спрямований аналіз викладених даних наукової літератури.

Молекулярно-генетична класифікація РМЗ як підсумок вивчення гетерогенності пухлин за молекулярно-біологічними характеристиками. Впровадження молекулярно-генетичних досліджень у клінічну онкологію дозволили С.М. Регоу та співавторам у 2000 р. ідентифікувати декілька молекулярно-генетичних підтипів РМЗ, які ґрунтуються на комплексному профілюванні генів, що експресуються у хворих на РМЗ, і відрізняються особливостями перебігу та прогнозу [13]. Протягом останніх 15 років традиційні класифікації РМЗ на основі гістопатологічних характеристик були реорганізовані у молекулярно-генетичну класифікацію. Водночас у зв'язку з труднощами

здійснення повного аналізу експресії досліджених генів, у рутинній клінічній практиці запропоновано спрощену модель молекулярно-генетичної класифікації РМЗ, а у 2011 р. на XII Міжнародній конференції, присвяченій РМЗ (St. Gallen), затверджено новий підхід до планування терапії пацієнток із РМЗ на підставі розпізнавання біологічних підтипів цього захворювання. Класифікація основана на ІГХ показниках експресії рецепторів естрогенів (ER), прогестерону (PR), епідермального фактора росту 2-го типу (HER-2) та рівня проліферативної активності (Ki-67). Це була перша онкологічна класифікація, створена не на основі клініко-анатомічних та морфологічних характеристик пухлин, а за ознакою їх молекулярно-генетичної гетерогенності.

Згідно з Міжнародними рекомендаціями, на сьогодні виділено 4 біологічні підтипи РМЗ: люмінальний А (ER⁺ PR⁺ HER-2⁻ Ki-67 < 20%), люмінальний В (ER⁺ PR⁺ HER-2⁻ Ki-67 > 20% або ER⁺ PR⁺ HER-2⁺ Ki-67 будь-яке), HER-2-позитивний (ER⁻ PR⁻ HER-2⁺ Ki-67 будь-яке) та базальний (тричі негативний) (ER⁻ PR⁻ HER-2⁻ Ki-67 будь-яке) [14–16]. Запропонована класифікація базується на численних дослідженнях, які свідчать про різне прогностичне і предиктивне значення ІГХ характеристик пухлини у хворих на РМЗ. Найбільш сприятливим щодо прогнозу є люмінальний А підтип. Пухлини цього підтипу частіше за все діагностуються у похилому віці, характеризуються повільним ростом, низьким ризиком розвитку рецидивів та смертності від прогресування процесу [17–19]. Дослідники з Каліфорнійського Національного канцер-реєстру на клінічному матеріалі 61 тис. жінок із первинним інвазивним РМЗ показали, що 5-річна загальна виживаність при люмінальних HER-2⁻ пухлинах становить 96%, а у хворих з HER-2⁺ та тричі негативними пухлинами — 76%. Люмінальний В підтип РМЗ відрізняється більш агресивним перебігом у зв'язку з високою проліферативною активністю пухлинних клітин (ПК), більш низькою експресією рецепторів стероїдних гормонів у пухлинах і наявністю експресії HER-2/neu (при HER-2/neu⁺ підтипі). Ці характеристики зумовлюють більш високий метастатичний потенціал ПК та менш сприятливий (порівняно з люмінальним А підтипом) прогноз захворювання [20–22]. Гетерогенна група пухлин тричі негативного підтипу поєднує як несприятливий базальноподібний РМЗ, так і рідкісні, сприятливі варіанти пухлин (медулярний, слизовий, аденокістозний РМЗ). Базальноподібний рак відрізняється більш молодим віком маніфестації захворювання, високим ступенем злоякісності пухлини, високим індексом проліферації ПК та асоціацією із сімейним і *BRCA*-мутованим РМЗ. Ці характеристики призводять до суттєвого підвищення ризику рецидивів у перші 3 роки та ризику смерті від прогресування у перші 5 років після лікування первинної пухлини [23, 24]. HER-2⁺ пухлини зустрічаються у 10–30% жінок, в основному маніфестують у молодому віці,

характеризуються агресивністю і швидкою дисемінацією ПК [25, 26]. До введення у рутинну практику МкАт герцептину прогноз у хворих із цим підтипом пухлин був несприятливим. Введення в ад'ювантні режими цього лікарського засобу (з 2006 р.) дозволило знизити ризик прогресування до 50%, а ризик смерті — до 30% при ранньому РМЗ [27–30].

Наступні дослідження, проведені за допомогою геномних, транскриптомних та протеомних методів, виявили велику молекулярну гетерогенність РМЗ. Для люмінального підтипу РМЗ геномна та транскриптомна архітектура виявилася найбільш різноманітною. На сьогодні у рамках цього підтипу нараховують як мінімум 10 варіантів із різною комбінацією протоонкогенів. Кожний із численних підтипів демонструє різний прогноз і різні терміни віддаленої виживаності [31]. Не менш гетерогенним виявився тричі негативний РМЗ. Цей підтип характеризується наявністю імунного компонента у пухлині (лімфоцитарну інфільтрацію виявляють у 15% хворих); йому притаманна експресія рецепторів андрогенів (15%), активація PI3K, втрата PTEN і TP53, мутація гена *BRCA1* (у 20% хворих). Численні мутації у герміногенних генах є свідченням спадкового характеру захворювання. Серед HER-2/*neu*⁺ пухлин на сьогодні визначають 2 підтипи: при 1-му виявлена висока експресія EGFR, HER-2, EGFR4; при 2-му — висока експресія кластера генів, характерних для люмінального типу, *GATA3*, *BCL2* та *ESR1*. Крім того, HER-2⁺ пухлини відрізняються високою частотою мутацій *PIC3CA* (39%) і більш низькою частотою мутацій *PTEN*. Інші можливі варіанти сімейства HER включають такі мутації, як *HER-2* та *-3* (23%) [32].

В останні роки деякі дослідники пропонують візуалізацію та кількісні радіометричні підходи до прогнозування підтипів РМЗ за молекулярною класифікацією. Висловлюється думка, що всебічна інформація щодо мікросередовища пухлини, у тому числі у динаміці її росту, отримана за допомогою мультимодульної системи візуалізації, яку вважають за доцільне називати радіоміткою, є кроком до успішної корекції терапії з урахуванням численних особливостей новоутворення та його носія [33, 34].

Внесок генетичної компоненти у клінічну гетерогенність РМЗ. Згідно з даними літератури, серед різних патогенетичних варіантів РМЗ 5–10% становить частка спадково зумовлених ЗН цієї локалізації, 30% з яких асоційовано з мутаціями в генах *BRCA1/2*. Сімейну історію накопичення захворювання на РМЗ та пухлини жіночої репродуктивної системи визначають у 25% пацієнток [35]. Відповідно до узагальнених даних літератури [36], етіопатогенетичним фактором є структурні та функціональні перебудови як високопенетрантних генів *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *PTEN*, *MLH1*, *MSH2*, так і генів середньої та низької вірогідності прояву — *CHEK2*, *STK11/LKB1*, *CDH1*, *PALB*, асоційованих із розвитком РМЗ на фоні різних спадкових онкологічних синдромів.

Спадковий РМЗ характеризується аутосомно-домінантним типом успадкування, раннім віком виникнення, передачею як по материнській, так і батьківській лінії та вираженою генотиповою та фенотиповою гетерогенністю. У значній частині випадків (близько 30%) спадковий РМЗ є складовою так званого синдрому РМЗ та/або РЯ, у 70% випадків асоційованого з мутаціями у генах *BRCA*. Розповсюдженість носіїв мутацій генів *BRCA* у загальній популяції становить від 1:800 до 1:1000 [37].

Найбільш значущою на сьогодні є ДНК-діагностика генів *BRCA1/2*, а також *CHEK2*, *TP53* з метою визначення спадкової схильності до РМЗ. Частота мутацій цих генів у загальній популяції неоднозначна і становить 3–5% для жінок віком молодше 40 років та 1,1% — 50–70 років [38]. Пенетрантність мутацій не є повною і залежить як від внутрішньогенних (тип мутації, місце знаходження, сполучення з одонуклеотидними поліморфізмами), так і від екзогенних факторів (популяційних та зовнішньосередовищних). Стиль життя, репродуктивна поведінка визначають часові рамки реалізації спадкової схильності.

Згідно з сучасними уявленнями, гени *BRCA1* та *BRCA2* проявляють себе як класичні пухлинні супресори. Продукти цих генів залучено в репарацію двониткових розривів ДНК шляхом гомологічної рекомбінації, яка бере участь у процесі підтримання стабільності геному [39, 40]. Втрата їх функції призводить до помилки репарації пошкоджень ДНК, внаслідок чого активізуються гени контролю клітинного циклу, що інгібують подальший ріст клітин із набутими генетичними аномаліями та індукують апоптоз. Накопичення помилок репарації, що призводять до порушення регуляції клітинного циклу, процесів апоптозу та диференціювання клітин і, як наслідок, до генетичної нестабільності, є ключовою подією в канцерогенезі.

Мутації в генах *BRCA1* та *BRCA2* значно збільшують індивідуальний ризик розвитку РМЗ та пов'язані з віком хворих. Так, середні кумулятивні ризики розвитку РМЗ для носіїв мутацій *BRCA1* віком 70 років становлять 57–65%, для носіїв мутації в гені *BRCA2* — 45–49% [41]. При обтяженому сімейному анамнезі ризики підвищуються: для носіїв мутацій *BRCA1* — до 87%, *BRCA2* — до 84% [42]. Також показано, що кумулятивний ризик розвитку контралатерального РМЗ через 25 років після встановлення первинного діагнозу РМЗ у носіїв мутацій у *BRCA1* та *BRCA2* сягає 47,4%, при цьому у хворих з мутаціями *BRCA1* ризик в 1,6 раза вищий.

У багатоцентровому міжнародному дослідженні, яке включало 1260 жінок — носіїв *BRCA* мутацій, показано, що в осіб з патологічним *BRCA1* генотипом, що народили 4 та більше дітей, ризик РМЗ знижується на 38% порівняно з жінками, які не були вагітними. Водночас у носіїв мутації гена *BRCA2*, які народили 2 і більше дітей, ризик захворіти на РМЗ підвищений на 50% порівняно із бездітними. При цьому

ризик розвитку захворювання зростає на 17% із кожною наступною вагітністю і зберігається на рівні 70% протягом 2 років після пологів [43]. Дослідження останніх років свідчать, що частота РМЗ, який розвинувся на фоні вагітності та лактації, вищий серед пацієнток зі спадковою схильністю.

Останнім часом велику увагу приділяють пошуку, характеристиці та визначенню клінічної значимості поліморфних варіантів ДНК [single nucleotide polymorphism — варіанти послідовності ДНК розміром в 1 нуклеотид (А, Е, G або С у геномі індивіда)] у кодуючих та некодуючих ділянках генів, що задіяні у спадковому та спорадичному канцерогенезі. Вважають, що ці варіанти є модифікаторами ризику у пацієнтів зі спадковою схильністю, а поліморфізми генів *BRCA* — важливими структурно-функціональними складовими при розвитку злоякісних пухлин жіночої репродуктивної системи різних локалізацій [44–46]. Для визначення генетичних локусів, асоційованих із розвитком спорадичного РМЗ, було проведено повне геномне дослідження більше 220 000 поліморфних варіантів у різних генах, у результаті якого визначено 5 незалежних локусів, асоційованих із виникненням спонтанного раку цієї локалізації [47].

Дослідження генотипових алельних *BRCA* варіантів показали, що вони є важливими прогностичними чинниками у хворих на РМЗ. Достовірно більш високі показники загальної 1-, 3- та 5-річної виживаності відмічають у носіїв гаплотипу В у генотипі *BRCA1* та місенс-варіанту N372H у гені *BRCA2*, а показники 10-річної загальної виживаності визначають вірогідно більш сприятливий прогноз у таких пацієнток порівняно з носіями делеторних *BRCA*-мутацій [48].

Останнє десятиліття ознаменувалося відкриттям таких нових біомаркерів, як мікроРНК. Це невеликі молекули, які на епігенетичному рівні регулюють експресію генів та беруть участь у всіх клітинних процесах. Встановлено, що понад 2 тис. мікроРНК людини потенційно здатні регулювати роботу сотень генів-мішеней [49]. Згідно з даними літератури, мікроРНК відіграють важливу роль у регуляції пухлинного процесу [50]. При залученні до канцерогенезу змінені мікроРНК, з одного боку, можуть відігравати роль онкосупресорів, з іншого — зумовлювати утворення та розвиток різних типів пухлин [51]. Є відомості про залучення мікроРНК у патогенез РМЗ. Проводяться дослідження, спрямовані на визначення генів, які є мішенями мікроРНК. Вважають, що зміни в експресії таких генів, як *BRCA1*, *BCL-2*, *TP53*, можуть відображати порушення в клітинних процесах при виникненні та розвитку пухлини (у тому числі РМЗ), що, безумовно, не може не позначитися на клінічному перебігу пухлинного процесу [52].

Обґрунтування генетичного походження внутрішньопухлинної морфологічної гетерогенності РМЗ. На думку багатьох дослідників, різноманітність клінічного перебігу пухлинного процесу у хворих на РМЗ, який, з одного боку, може бути сприятливим, але частіше характеризується виникненням ре-

цидивів та метастазів і внаслідок цього призводить до летального результату, значною мірою пов'язана із внутрішньопухлинною морфологічною гетерогенністю новоутворень. Оскільки найбільш частою (65–80%) гістологічною формою РМЗ є інфільтруючий протоковий рак без чітко виражених ознак специфічного типу [53], особливої уваги фахівців заслуговує морфологічна архітектоніка саме цих пухлин. Встановлено, що у таких новоутвореннях є 5 типів просторових клітинних структур, а саме: солідні, альвеолярні, тубулярні, трабекулярні та дискретні у вигляді груп або окремих ПК. Кожна із просторових структур може існувати як самостійний компонент пухлини, так і у вигляді різного сполучення — від 2 до 5 сполук [54, 55]. Досі до кінця не з'ясовані питання щодо причин внутрішньопухлинної гетерогенності, а також механізмів формування різних типів клітинних структур, відсутні дані про їх молекулярно-генетичну природу. Деякі дослідники цей феномен пов'язують з існуванням ПК із мінливим фенотипом. У той же час існує дві гіпотези виникнення різних просторових клітинних структур у пухлинах хворих на РМЗ: походження зі стовбурових клітин та клітин-попередників, а також модель клональної еволюції ПК, які ініціюють розвиток новоутворень [56].

Дані літератури свідчать, що застосування молекулярно-генетичного підходу дозволило визначити, що різні типи морфологічних структур та їхнє локальне мікрооточення володіють специфічними генотиповими та експресійними характеристиками [57]. Так, SNP-аналіз показав внутрішньопухлинну генотипову гетерогенність за поліморфними варіантами таких генів: *MTHFR*, *TP53*, *BAX*, *XPD*. Найбільшої уваги заслуговує поліморфізм rs1042522 гена *TP53*, який полягає у заміні гуаніну (G) на цитозин (C) у 72-му кодоні 4-го екзону. Автори дослідження вважають, що, напевне, генотипові зміни щодо поліморфізму гена *TP53* можуть бути пов'язані зі здатністю ПК інтегруватися між собою. Це підтверджується тим, що спадковий генотип GG, отриманий при SNP-аналізі лейкоцитів периферичної крові хворих, був властивий морфологічним структурам, у межах яких клітини тісно контактували між собою (альвеолярні та тубулярні структури). Генотипи GC та CC були характерні для трабекулярних структур і дискретних груп клітин, які частково або цілком втрачали здатність до міжклітинних контактів. За даними літератури, білок p53, який кодується алелем G, володіє високою транскрипційною здатністю стосовно гена *PERP*, залученого до формування міжклітинної адгезії [58]. Цей факт підтверджує зв'язок поліморфізму гена *TP53* зі здатністю клітин контактувати між собою та створювати різні типи морфологічних структур.

В останні роки проводяться всебічні дослідження, спрямовані на визначення молекулярного підґрунтя, завдяки якому клініцисти спостерігають неоднорідність проявів протокового РМЗ *in situ*. Так, зазначають, що в одних хворих із верифікованим діагнозом хірургічне видалення пухлини забезпечує

позитивний лікувальний ефект, але у певній групі жінок з'являються рецидиви, регіонарні та віддалені метастази. Вважають, що причина зазначеної гетерогенності захворювання полягає у різних молекулярно-генетичних порушеннях. Перш за все, це експресія генів на ранніх стадіях розвитку злоякісного процесу, що призводить до змін у злоякісно трансформованих клітинах, міоепітеліальних елементах та клітинах стромы, яким нещодавно стали приділяти особливу увагу. Крім того, вважають, що великого значення щодо гетерогенності маніфестації протокового РМЗ *in situ* поряд із генетичними змінами набувають епігенетичні модифікації, такі як метилювання ДНК у поєднанні зі змінами мікроРНК. Також зазначають, що безперешкодне розповсюдження пухлини та інвазія забезпечуються завдяки пошкодженням мікрооточення, до складу якого входять стромальні фіброласти та макрофаги, здатні до секреції факторів росту та ангиогенезу. У комплексі всі ці зміни є потенційними рушійними чинниками внутрішньопухлинної прогресії [59].

Передбачається, що в майбутньому класифікація протокового РМЗ *in situ* буде включати поряд із гістологічними та ІГХ показниками деякі результати молекулярних досліджень, і це дозволить персоналізувати прогностичну інформацію для адекватного лікування конкретної особи. Основою для цього можуть слугувати результати порівняльних досліджень експресії біомаркерів та молекулярних підтипів у протоковій карциномі *in situ* та інвазивному протоковому РМЗ, які свідчать, що у карциномі *in situ* більш часто, ніж у інвазивному РМЗ, визначається експресія ER та PR і високі показники Ki-67. Пухлини з високим ступенем злоякісності характеризуються низькими значеннями ER та PR, високими показниками Ki-67, HER-2 та p53, а також анеуплоїдією за ДНК. Обидві групи протокового РМЗ різнилися за молекулярними підтипами: люмінальний А та HER-2 молекулярні підтипи були більш поширені в РМЗ *in situ*, а тричі негативний — в інвазивній формі протокового РМЗ. В обох групах РМЗ тричі негативний та HER-2 підтипи характеризувалися високою експресією Ki-67, p53 та анеуплоїдією порівняно з люмінальними підтипами [60].

МВП: властивості, що зумовлюють вплив на особливості перебігу пухлинного процесу. Останнім часом експериментальними та клінічними дослідженнями доведено, що різний ступінь агресивності ЗН може бути зумовлений низькою характеристик не тільки ПК, але й пухлинного мікрооточення і метаболізму. Зокрема, привертає увагу метаболізм МВП, оскільки відомо, що більшість фізіологічних функцій в організмі здійснюється саме за їх участі [12]. Основними їх функціями є транспорт, контроль та підтримання гомеостазу заліза, функціональної активності клітин, регуляція клітинного циклу, процесів проліферації. Особливе місце серед цього класу протеїнів відводиться залізовмісним білкам (ЗВБ). Це пов'язано з тим, що внаслідок розвитку ЗН відбува-

ється порушення обміну заліза в організмі, яке зумовлює необхідність корекції дисбалансу гомеостазу цього мікроелемента як важливого фактора стабілізації чіткого функціонування всіх його систем.

Відомо, що на клітинному і молекулярному рівні регуляція обміну заліза забезпечується через зладжену дію ЗВБ, у тому числі білків-переносників. Перенесення заліза у зв'язаній з білками формі мінімізує його здатність брати участь у реакціях генерації вільнорадикального окиснення, а отже знижує ймовірність оксидативного ушкодження клітин і тканин організму [61]. На сьогодні вже існує достатньо інформації про особливості метаболізму таких ЗВБ, як феритин (ФР), трансферин (ТФ), феропортин (ФП) у жінок із РМЗ, зроблено пропозиції та перші кроки застосування отриманих даних у клінічній практиці [62]. Це зумовлено тим, що залізо необхідне для перебігу багатьох фізіологічних процесів та нормального функціонування життєво важливих систем організму.

Встановлено, що ФР є найбільш інформативним індикатором запасу заліза в організмі, він здійснює депонування заліза у фізіологічно доступній для організму формі [63]. Рівень цього протеїну у сироватці крові (СК) прямо пропорційний вмісту заліза та підвищується за наявності низки онкологічних захворювань [64], зокрема найбільш розповсюдженого серед жіночого населення РМЗ. Показано, що рівень ФР у тканині РМЗ підвищений у 6 разів порівняно з доброякісними ураженнями [65]. Повідомляється, що при ІГХ дослідженні особливостей ФР у пухлинах 115 хворих на РМЗ I–II стадії встановлено вірогідне збільшення кількості ФР-позитивних новоутворень у жінок старше 60 років; у пухлинах із лобулярним гістологічним типом порівняно з протоковим; при низькому ступені диференціювання та молекулярному базальному підтипі РМЗ. Аналогічні закономірності визначено щодо високих концентрацій ФР у СК досліджених хворих стосовно тих самих клініко-патологічних характеристик [66]. Експресія ФР вища в клітинах більш агресивного фенотипу РМЗ [67]. Концентрація цього білка корелює зі станом лімфатичних вузлів: низьку експресію легкого ланцюга ФР пов'язують з добрим прогнозом у пацієнтів із негативними лімфатичними вузлами [68]. Отже, ці результати свідчать, що концентрація ФР може бути прогностичним маркером для хворих на РМЗ.

Згідно з даними деяких дослідників, у тканині РМЗ також підвищується рівень ТФ і його рецепторів, а зниження вмісту ТФ в СК зворотно корелює з підвищенням вмісту ФР [69]. Повідомляється також, що рівень експресії ФП та гепсидину (Г) у злоякісно трансформованих клітинах є незалежним фактором прогнозу перебігу РМЗ. Дослідження ЗВБ (ФР, Г, ТФ) у біологічному матеріалі хворих на РМЗ та з доброякісними новоутвореннями, показало, що найбільш високий вміст цих протеїнів у СК жінок з високим рівнем експресії HER/2-neu у ПК. Доведено, що рівні легкого ланцюга ФР і Г у СК хво-

рих на РМЗ можуть бути предиктивними маркерами виявлення цього захворювання [70].

Крім того, за даними літератури такі МВП, як церулоплазмін, ФР, ТФ, лактоферин (ЛФ), металотіонеїни є однією з основних складових антиоксидантної системи [71, 72]. Висловлюється припущення, що зниження функції антиоксидантних протеїнів може призводити до підвищення генерації активних форм кисню. В останні роки з'явилися повідомлення про існування кореляційного зв'язку між порушенням оксидантного/антиоксидантного балансу та ефективністю неоад'ювантної терапії хворих на РМЗ. Існують дані, що концентрація заліза та протеїнів, що беруть участь у його регуляції у СК та пухлинній тканині, корелює з агресивністю РМЗ.

Найменш вивченим серед вищезазначеної низки МВП щодо причетності до патогенезу, клінічного перебігу та прогнозу РМЗ залишається ЛФ. Це залізов'язуючий глікопротеїн із сімейства ТФ — білків — переносників заліза з молекулярною масою 76,80 кДа, який складається з одного поліпептидного ланцюга, що містить 703 амінокислоти. ЛФ був вперше виділений у 1939 р. Соренсеном із коров'ячого молока [73]; у 1960 р. три незалежні лабораторії одночасно встановили, що основним переносником заліза є ЛФ людського молока. Подальші дослідження показали, що переважаючим типом клітин, які синтезують ЛФ, є клітини мієлоїдного ряду і секреторний епітелій. ЛФ був виявлений у гранульованих нейтрофілах; показано, що нейтрофіли після дегрануляції стають основним джерелом ЛФ у СК, і далі цей протеїн швидко зв'язується і поглинається паренхіматозними клітинами печінки та селезінки [74].

Регулювання синтезу ЛФ залежить від типу клітин, що продукують цей білок. Так, синтез ЛФ у молочній залозі знаходиться під контролем пролактину, у той час як в органах репродуктивної системи опосередковується естрогенами. У молочній залозі ЛФ синтезується епітеліальними клітинами з концентрацією від 1 г/л у зрілому молоці людини до 7 г/л — у молозиві. У таких фізіологічних рідинах, як сльози, слина та сім'яна рідина, його рівень коливається від 0,01 до 2,0 мг/мл [75]. Існують дані, що при різних формах патології, включно з онкологічними захворюваннями, рівень ЛФ у біологічних рідинах значно підвищується, особливо при виникненні запалення, і може використовуватися як біохімічний маркер запалення [76]. Деякі автори у зв'язку зі значним підвищенням концентрації ЛФ протягом запальних реакцій і деяких вірусних інфекцій класифікують його як білок гострої фази запалення [77, 78].

Виявлено три різні ізоформи ЛФ. Зокрема, ЛФ- α є залізов'язуючою формою, але не володіє рибонуклеазною активністю. На противагу цьому інші дві ізоформи ЛФ (β і γ) володіють рибонуклеазною активністю, але вони не здатні зв'язувати залізо [79]. Особливістю ЛФ є його здатність специфічно зв'язувати

іони не лише заліза, але й деяких інших перехідних металів, таких як Al^{3+} , Ga^{3+} , Mn^{3+} , Co^{3+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , однак його спорідненість з ними набагато нижча. Крім того, що ЛФ регулює концентрацію іонів заліза у крові та секретах, він має антимікробну та антивірусну дію, тому його вважають одним із найбільш важливих імунних факторів молока. Поряд з цим до функцій, в основі яких, ймовірно, лежить комплексоутворююча здатність ЛФ, відносять бактеріостатичну, бактеріцидну, фунгіцидну, протівірусну, детоксикуючу дію, а також транспортну функцію [80].

ЛФ є безпосереднім учасником вродженого імунітету і посередником клітинного імунітету. Досі вважається, що ЛФ — один із факторів вродженого імунітету ссавців (у тому числі людини), а його наявність у біологічних рідинах і слизовій оболонці свідчить про те, що цей протеїн бере участь у першій лінії захисту макроорганізму від широкого спектра патогенних мікроорганізмів, включаючи бактерії та віруси [81, 82]. Крім прямого захисного ефекту, ЛФ володіє антиоксидантною, імуномодулюючою, протипухлинною активністю. Завдяки такому широкому спектру властивостей і активності ЛФ отримав назву «природний антибіотик» [83]. Отже, сучасні знання про біологічну активність цього протеїну дозволяють стверджувати, що ЛФ абсолютно не підпорядковується одній з основних догм молекулярної біології «один білок — одна функція».

В експериментах *in vivo* з'ясується питання щодо системної дії ЛФ на організм. Так, показано, що при перещепленні мишам метастазуючої меланоми В-16 ЛФ ефективно блокував появу метастазів у легенях. У тварин із підшкірно перещепленою метастазуючою карциномою кишечника кількість метастатичних колоній у легенях при введенні ЛФ зменшувалася на 48%. Зменшення метастазування супроводжувалося зростанням кількості клітин із цитотоксичною дією в периферичній крові, продукцією інтерлейкіну 18 з подальшою індукцією інтерферону [84, 85], що, на думку авторів, зумовлює антиметастатичний ефект.

Проводили дослідження дії рекомбінантних форм ЛФ людини на ріст пухлин раку шийки матки мишей (РШМ-5). Неолактоферин в дозі 100 та 200 мг/кг маси тіла тварин гальмував швидкість росту пухлини; найбільш ефективною виявилася доза 200 мг/кг, яку починали вводити за тиждень до перещеплення. На відміну від контрольної групи, в групах, що отримували неолактоферин, спостерігали розсмоктування РШМ-5 у частини мишей. Повторне перещеплення цим мишам РШМ-5 сприяло суттєвому зниженню швидкості росту пухлини і збільшенню тривалості їх життя. Для того щоб з'ясувати, чи пов'язаний пухлиногальмуючий ефект неолактоферину з безпосередньою дією на ПК, чи зумовлений системною дією, клітини РШМ-5 перевели в культуру і на них впливали неолактоферином у дозі 10 і 100 мкг/мл. У досліджених дозах неолак-

тоферин не чинив ефекту на швидкість проліферації ПК [86]. Порівняльні дослідження щодо рівня експресії гена ЛФ в нормальному епітелії шийки матки і в аденокарциномі шийки матки показали різке зниження експресії цього гена у пухлинній тканині [87]. Автори роботи вважають, що рівень експресії ЛФ може у такому разі бути маркером розвитку пухлини.

Механізм протипухлинної дії ЛФ остаточно не з'ясований. Є публікації, в яких показано (на відміну від дослідження [86]) його безпосередню дію на ПК і продемонстровано, що ЛФ гальмує клітинний цикл, інгібує фазу G2/M [88]. В іншому дослідженні встановлено, що ЛФ викликає у ПК стимуляцію апоптозу [89].

Отже, результати експериментальних досліджень протипухлинної дії ЛФ є стимулом для подальшого вивчення ефективності цього протеїну в комплексній терапії раку.

У доступній літературі є лише поодинокі повідомлення, присвячені вивченню експресії ЛФ у ПК та його вмісту у периферичній крові хворих на РМЗ. В одному з досліджень показано, що експресія ЛФ у ПК корелює з наявністю у новоутворенні ER, а рівень ЛФ в крові хворих на РМЗ — зі зниженням концентрації естрадіолу [90].

На клінічному матеріалі хворих на РМЗ встановлено, що в осіб з експресією ЛФ у пухлинах існує пряма кореляційна залежність між цією характеристикою та тривалістю життя, що стало підставою розглядати експресію цього білка як прогностичний маркер перебігу захворювання [91]. Поряд з цим показано, що у хворих з інфільтруючим протоковим РМЗ рівень експресії ЛФ (із середнім ступенем прояву) корелює з молекулярним підтипом за наявності люмінального А РМЗ. У хворих з інфільтруючим лобулярним РМЗ прямий високий кореляційний зв'язок між рівнем експресії ЛФ та молекулярним підтипом визначено для новоутворень із люмінальним В підтипом. За даними R. Rossiello та співавторів, більш ніж у 50% досліджених хворих на РМЗ концентрація ЛФ у периферичній крові перевищувала верхні межі норми [92]. За допомогою мас-спектрометрії встановлено значне підвищення рівня експресії ЛФ у тричі негативному РМЗ [93].

З урахуванням недостатньої та суперечливої інформації щодо значення ЛФ у клінічному перебігу пухлинного процесу та можливостей широкого використання цього протеїну у клінічній практиці доцільними є подальші дослідження у такому напрямку.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics. *CA: Cancer J Clin* 2013; **63** (11): 1.
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Glob 23al cancer statistics. *CA: Cancer J Clin* 2005; **55**: 74–108.
3. Quinn M, Wood H, Cooper N, *et al.* Cancer atlas of the United Kingdom and Ireland 1991–2000. London: ONS; 2005. 68 p.

4. Рак в Україні, 2014–2015. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюл Нац канцер-реєстру України. Київ 2016; (17).

5. Jemal A, Siegel R, Ward E. Cancer statistics. *CA: Cancer J Clin* 2008; **58** (2): 71–96.

6. Galea MH, Blamey RW, Elston CE. The Nottingham Prognostic Index in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1992; **22**: 207–19.

7. Чехун ВФ, Шербан СД, Савпова ЗД. Гетерогенность опухоли — динамическое состояние. *Онкология* 2012; **14** (1): 4–12.

8. Lynch HT, Snyder C, Lynch J. Hereditary breast cancer: practical pursuit for clinical translation. *Ann Surg Oncol* 2012; **19** (6): 1723–31.

9. Lambertini M, Santoro L, Del Mastro L, *et al.* Reproductive behaviors and risk of developing breast cancer according to tumor subtype: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Treat Rev* 2016; **49**: 65–76.

10. Turkoz FP, Solak M, Petekaya I, *et al.* Association between common risk factors and molecular subtypes in breast cancer patients. *Breast* 2013; **22** (3): 344–50.

11. Wilkinson JB, Shah C, Amin M, *et al.* Outcomes according to breast cancer subtype in patients treated with accelerated partial breast irradiation. *Clin Breast Cancer* 2017; **17** (1): 55–60.

12. Чехун ВФ, Шпилева СИ. Роль эндогенного железа в формировании чувствительности опухоли к противоопухолевой терапии. *Вопр онкол* 2010; **56** (3): 251–61.

13. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, *et al.* Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; **406** (6797): 747–52.

14. Senkus E, Kyriakides S, Penault-Llorca F, *et al.* Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; **24** (suppl 6): vi7–23.

15. Clinical guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of breast cancer patients. *Assotsiatsiya onkologov Rossii. Russian Association of Oncologists. ROSC Pub* 2014; 1–46.

16. XVI Russian oncological congress (review of materials). *Women Reproduction System Tumors* 2012; (3–4): 6–7.

17. Pracella D, Bonin S, Barbazza R, *et al.* Are breast cancer molecular classes predictive of survival in atients with long follow-up? *Dis Markers* 2013; **35** (6): 595–605.

18. Prat A, Cheang MC, Mart NM, *et al.* Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal A breast cancer. *J Clin Oncol* 2013; **31** (2): 203–9.

19. Kim HS, Park I, Cho HJ, *et al.* Analysis of the potent prognostic factors in luminal-type breast cancer. *J Breast Cancer* 2012; **15** (4): 401–6.

20. Cheang MC, Chia SK, Voduc D, *et al.* Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2009; **101** (10): 736–50.

21. Wang Y, Yin Q, Yu Q, *et al.* A retrospective study of breast cancer subtypes: the risk of relapse and the relations with treatments. *Breast Cancer Res Treat* 2011; **130** (2): 489–98.

22. Zhang HM, Zhang BN, Xuan LX, Zhao P. Clinical characteristics and survival in the operable breast cancer patients with different molecular subtypes. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2009; **31** (6): 447–51.

23. Lips EH, Mulder L, Oonk, *et al.* Triple-negative breast cancer: BRCAness and concordance of clinical features with BRCA1-mutation carriers. *Br J Cancer* 2013; **108** (10): 2172–7.

24. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, *et al.* Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res* 2007; **13**: 4429–34.

25. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, *et al.* Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987; **235** (4785): 177–82.

26. Zurawska U, Baribeau DA, Gülck, S *et al.* Outcomes of HER2-positive early-stage breast cancer in the trastuzumab era: a population-based study of canadian patients. *Curr Oncol* 2013; **20** (6): e539–45.

27. Slamon D, Eiermann W, Robert N, *et al.* Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011; **365**: 1273–83.
28. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, *et al.* Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol* 2011; **29** (25): 3366–73.
29. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, *et al.* Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; **353**: 1659–72.
30. Romond EH, Perez EA, Bryant J, *et al.* Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; **353**: 1673–84.
31. Eroles P, Bosch A, Pérez-Fidalgo JA, Lluch A. Molecular biology in breast cancer: intrinsic subtypes and signaling pathways. *Cancer Treat Rev* 2012; **38**: 698–707.
32. Curtis C, Shah SP, Chin SF, *et al.* The genomic and transcriptomic architecture of 2,000 breast tumours reveals novel subgroups. *Nature* 2012; **486**: 346–52.
33. Cho N. Molecular subtypes and imaging phenotypes of breast cancer. *Ultrasonography* 2016; **35** (4): 281–8.
34. Li H, Zhu Y, Burnside ES, *et al.* MR Imaging radiomics signatures for predicting the risk of breast cancer recurrence as given by research versions of MammaPrint, Oncotype DX, and PAM50 Gene Assays. *Radiology* 2016; **281** (2): 382–91.
35. Lynch HT, Snyder C, Lynch J. Hereditary breast cancer: practical pursuit for clinical translation. *Ann Surg Oncol* 2012; **19** (6): 1723–31.
36. Любченко ЛН, Батенева ЕИ, Воротников ИК и др. Наследственный рак молочной железы: генетическая и клиническая гетерогенность, молекулярная диагностика, хирургическая профилактика в группах риска. *Успехи молекулярной онкологии* 2014; **2**: 16–25.
37. Balmana J, Diez O, Rubio IT, *et al.* ESMO Clinical Practice Guidelines on BRCA in breast cancer includes chapters on referral for BRCA testing, mutation detection, risk reduction options, breast cancer risk modifiers, and breast cancer treatment in BRCA carriers. *Ann Oncol* 2011; **22** (6): vi31–4.
38. Walsh T, Casadei S, Coats KH, *et al.* Spectrum of mutations in BRCA1, BRCA2, CHEK2 and TP53 in families at high risk of breast cancer. *JAMA* 2006; **295** (12): 1379–88.
39. Deng CX, Wang RH. Roles of BRCA1 in DNA damage repair: a link between development and cancer. *Hum Mol Genet* 2003; **12** (1): R113–23.
40. Sankaran S, Starita LM, Simons AM, *et al.* Identification of domains of BRCA1 critical for the ubiquitin-dependent inhibition of centrosome function. *Cancer Res* 2006; **66** (8): 4100–7.
41. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, *et al.* Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003; **72** (5): 1117–30.
42. Ford D, Easton DF, Stratton M, *et al.* Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1998; **62** (3): 676–89.
43. McLaughlin JR, Risch HA, Lubinski J, *et al.*; Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. Reproductive risk factors for ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. *Lancet Oncol* 2007; **8** (1): 26–34.
44. Chenevix-Trench G, Milne RL, Antoniou AC. An international initiative to identify genetic modifiers of cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1 and BRCA2 (CIMBA). *Breast Cancer Res* 2007; **9** (2): 104–9.
45. Johnson N, Fletcher O, Palles C, *et al.* Counting potentially functional variants in BRCA1, BRCA2 and ATM predicts breast cancer susceptibility. *Hum Mol Genet* 2007; **16** (9): 1051–7.
46. Baynes C, Healey CS, Pooley KA, *et al.*; SEARCH breast cancer study. Common variants in the ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2 and TP53 cancer susceptibility genes are unlikely to increase breast cancer risk. *Breast Cancer Res* 2007; **9** (2): R27.
47. Easton DF, Pooley KA, Dunning AM, *et al.* Genome-wide association study identifies novel breast cancer susceptibility loci. *Nature* 2007; **447** (7148): 1087–93.
48. Сытенкова КВ. Клинические особенности различных генотипических вариантов при наследственном и спорадическом раке молочной железы. [Автореф дис... канд. мед. наук]. М., 2012.
49. Bartel DP. MicroRNAs: target recognition and regulatory functions. *Cell* 2009; **136** (2): 215–33.
50. Iorio MV, Croce CM. MicroRNAs in cancer: small molecules with a huge impact. *J Clin Oncol* 2009; **27** (34): 5848–56.
51. Farazi TA, Hoell JI, Morozov P, Tuschl T. MicroRNAs in human cancer. *Adv Exp Med Biol* 2013; **774**: 1–20.
52. Поспехова НИ, Поярко СИ, Зенит-Журавлёва ЕГ и др. Экспрессионный анализ микроРНК для диагностики и прогноза рака молочной железы. *Злокач опухоли* 2012; **2**: 91–8.
53. Weigelt B, Geyer FC, Reis-Filho JS. Histological types of breast cancer: how special are they? *Mol Oncol* 2010; **4** (3): 192–208.
54. Завьялова МВ, Перельмутер ВМ, Слонимская ЕМ и др. Сопряженность лимфогенного метастазирования и гистологического строения инфильтративного компонента протокового рака молочной железы. *Сиб Онкол Журн* 2006; **1**: 32–5.
55. Zavyalova MV, Perelmuter VM, Vtorushin SV, *et al.* The presence of alveolar structures in invasive ductal NOS breast carcinoma is associated with lymph node metastasis. *Diagn Cytopathol* 2013; **41** (3): 279–82.
56. Polyak K, Farber D. Heterogeneity in breast cancer. *J Clin Invest* 2011; **121** (10): 3786–8.
57. Геращенко ТС, Завьялова МВ, Денисов ЕВ и др. Внутриопухолевая морфологическая гетерогенность инвазивного протокового рака молочной железы: формирование и молекулярно-генетические особенности. *Мед академ журн* 2012; **12** (4): 66–8.
58. Jeong BS, Hu W, Belyi V, *et al.* Differential levels of transcription of p53-regulated genes by the arginine/proline polymorphism: p53 with arginine at codon 72 favors apoptosis. *FASEB J* 2010; **24** (5): 1347–53.
59. Mardekian SK, Bombonati A, Palazzo JP. Ductal carcinoma in situ of the breast: the importance of morphologic and molecular interactions. *Hum Pathol* 2016; **49**: 114–23.
60. Sarode VR, Han JS, Morris DH, *et al.* A comparative analysis of biomarker expression and molecular subtypes of pure ductal carcinoma *in situ* and invasive breast carcinoma by image analysis: Relationship of the subtypes with histologic grade, Ki67, p53 overexpression, and DNA ploidy. *Int J Breast Cancer* 2011; **2011**: 217060.
61. Baker EN, Baker HM. A structural framework for understanding the multifunctional character of lactoferrin. *Biochimie* 2009; **91** (1): 3–10.
62. Gkouvatsos K, Papanikolaou G, Pantopoulos K. Regulation of iron transport and the role of transferrin. *Biochim Biophys Acta* 2012; **1820**: 188–202.
63. Wnag W, Knovich MA, Coffman LG, *et al.* Serum ferritin: past, present and future. *Biochim Biophys Acta* 2010; **1880**: 760–9.
64. Akhateeb AA, Han BC, Connor JR. Ferritin stimulates breast cancer cells through an iron-independent mechanism and is localized within tumor-associated macrophages. *Breast Cancer Res Treat* 2013; **1372**: 733–44.
65. Torti SV, Torti FM. Iron and cancer: more ore to be mined. *Nat Rev Cancer* 2013; **13** (5): 342–55.

66. Чехун СВ. Особливості міжпухлинної гетерогенності раку молочної залози (експериментальне та клінічне дослідження) [Автореф дис... канд мед наук]. Київ: Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, 2015. 24 с.
67. Shpyleva 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.
68. Ricolleau G, Charbonnel C, Lode L, *et al.* Surface-enhanced laser desorption/ionization time of flight mass spectrometry protein profiling identifies ubiquitin light chain as prognostic biomarkers in node-negative breast cancer tumors. *Proteomics* 2006; **6**: 1963–75.
69. Robb A, Wessling-Resnick M. Regulation of transferrin receptor 2 protein levels by transferrin. *Blood* 2004; **104** (13): 4294–9.
70. Orlandi R, De Bortoli M, Ciniselli CM, Vaghi ED. Hepcidin and ferritin blood level as noninvasive tools for predicting breast cancer. *Ann Oncol* 2014; **25** (2): 352–7.
71. Чепкий ЛП, Сидорик ЕП, Долгова МИ и др. Соотношение церулоплазмин-трансферрин и трансферрин-метгемоглобин в прогнозировании послеоперационных осложнений у больных с внутречерепными внемозговыми краниобазальными опухолями. *Укр нейрохірург журн* 2001; **3**: 65–72.
72. Tapryal N, Mukhopadhyay Ch, Paul L, *et al.* Reactive oxygen species regulate ceruloplasmin by a novel mRNA decay mechanism involving its 3'-untranslated region. *J Biol Chem* 2009; **284** (3): 1873–83.
73. Metz-Boutique MH, Jolles J, Mazurier J. Human lactoferrin: amino acid sequence and structural comparisons with other transferrins. *Eur J Biochem* 1984; **145**: 659–76.
74. Zucali J, Broxmeyer H, Levy D, Morse C. Lactoferrin decreases monocyte-induced fibroblast production of myeloid colony-stimulating activity by suppressing monocyte release of interleukin-1. *Blood* 1989; **74** (5): 1531–6.
75. Bennett LE, Bird M, Nigro J. Comparison of molecular functions of lactoferrin and amyloid precursor protein support their functional roles in the innate immune system and links with infection in Alzheimer's disease risk. *Inflammation Cell Signaling* 2015; **2**: e805.
76. Levay PF, Viljoen M. Lactoferrin: a general review. *Haematologica* 1995; **80**: 252–67.
77. Kanyshkova TG, Buneva VN, Nevinsky GA. Lactoferrin and its biological functions. *Biochemistry* 2001; **66**: 1–7.
78. Birgens HS. Lactoferrin in plasma measured by an ELISA technique: evidence that plasma lactoferrin is an indicator of neutrophil turnover and bone marrow activity in acute leukaemia. *Scandinavian J Haematol* 1985; **4**: 326–31.
79. Furmanski P, Li ZP, Fortuna MB. Multiple molecular forms of human lactoferrin. Identification of a class of lactoferrins that possess ribonuclease activity and lack iron-binding capacity. *J Exp Med* 2002; **170**: 415–29.
80. Борзенкова НВ, Балабушевич НГ, Ларионова НИ. Лактоферрин: физико-химические свойства, биологические функции, системы доставки, лекарственные препараты и биологически активные добавки. *Биофармацевт журн* 2010; **2** (3): 3–19.
81. Legrand D, Maurier J. A critical review of the roles of host lactoferrin in immunity. *Biometals* 2010; **23** (3): 365–76.
82. Jenssen H, Hancock RE. Antimicrobial properties of lactoferrin. *Biochimie* 2009; **91** (1): 19–29.
83. Goldman I, Deikin AV, Sachchikova ER. Human lactoferrin can be alternative to antibiotics. In: *Proceeding of the World Med Conf* 2010; 27–38.
84. Kuhara I, Iigo M, Itoh T, *et al.* Orally administered lactoferrin exerts an antimetastatic effect and enhances production of IL-18 in the intestinal epithelium. *Nutr Cancer* 2000; **38**: 192–9.
85. Tsuda H, Sekine K, Takasuka N, *et al.* Prevention of colon carcinogenesis and carcinoma metastasis by orally administered bovine lactoferrin in animals. *Biofactors* 2000; **12**: 83–8.
86. Кобляков АВ, Антопина ЕЕ, Горькова ТГ, Гольдман ИЛ. Тормозящее действие лактоферрина человека (неолактоферрина) на рост перевиваемой опухоли шейки матки мышей. *Вопр онкол* 2012; **58** (5): 668–73.
87. Farley J, Loup D, Nelson M, *et al.* Neoplastic transformation of the endocervix associated with downregulation of lactoferrin expression. *Mol Carcinog* 1997; **20**: 240–50.
88. Walmer DK, Wrona MA, Hughes CL, Nelson KG. Lactoferrin expression in the mouse reproductive tract during the natural estrous cycle: correlation with circulating estradiol and progesterone. *Endocrinol* 1993; **131**: 1458–66.
89. Wolf JS, Li G, Varadhachary A, *et al.* Oral lactoferrin results in T Cell dependent tumor inhibition of head and neck squamous cell carcinoma *in vivo*. *Clin Cancer Res* 2007; **13**: 1601–10.
90. Suzuki YA, Lopez V, Lonnertial B. Mammalian lactoferrin receptors: structure and function. *Cel Mol Life Sci* 2005; **62**: 2560–75.
91. Naleskina LA, Lukianova NY, Sobchenko SO, *et al.* Lactoferrin expression in breast cancer in relation to biologic properties of tumors and clinical features of disease. *Exp Oncol* 2016; **38** (3): 181–6.
92. Rossiello R, Carriero MV, Giordano GG. Distribution of ferritin, transferrin and lactoferrin in breast carcinoma tissue. *J Clin Pathol* 1984; **37** (1): 51–5.
93. Schulz DM, Böllner C, Thomas G, *et al.* Identification of differentially expressed proteins in triple-negative breast carcinomas using DIGE and mass spectrometry. *J Proteome Res* 2009; **8** (7): 3430–8.

MOLECULAR-GENETIC BASES OF CLINICAL HETEROGENEITY OF BREAST CANCER (literature review)

L.A. Naleskina, N.Yu. Lukyanova, V.F. Chekhun

Summary. *The review summarizes information about genetic and molecular-biological changes at the level of the tumor and organism in breast cancer (BC) and clinical heterogeneity of this disease. The current vectors of studies on the diagnosis and prognosis of BC are shown, based on the data of fundamental achievements of genetics and molecular biology. The following issues are considered: molecular genetic classification of BC as a consequence of the heterogeneity of tumors with molecular biological characteristics; the contribution of the genetic component to the clinical heterogeneity of BC; substantiation of genetic origin of intratumoral morphological heterogeneity of BC; metal-containing proteins: properties that determine the effect on the features of the tumor process.*

Key Words: breast cancer, genetic component, molecular-genetic changes, molecular subtypes, metal-containing proteins, phenotype, intratumoral heterogeneity.

Адреса для листування:

Налескіна Л.А.

03022, Київ, вул. Васильківська, 45

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України
E-mail: nataluk10@gmail.com

Одержано: 14.07.2017