

**В.Ф. Чехун¹, Н.Ю. Лук'янова¹, Т.В. Борікун¹, Н.О. Безденежних¹,
І.В. Шепеленко¹, В.М. Базась², О.М. Ключов²**

¹ Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України,
вул. Васильківська, 45, Київ, 03022, Україна,

тел. +380 44 259 0183, факс +380 44 258 1656, chekhun@nas.gov.ua

² Київський міський клінічний онкологічний центр, вул. Верховинна, 69, Київ, 03115, Україна,

тел. +380 44 424 6818, kmkoc.kiev@gmail.com

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ЕКСПРЕСІЇ ПУХЛИННИХ МІКРОРНК-122, -155, -182 ТА -200b У ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ



Дослідження проведено з метою вивчення зв'язків експресії онкогенних (-182, -155) і онкосупресорних (-122, -200b) мікроРНК в пухлинних клітинах з клініко-патологічними характеристиками раку молочної залози (РМЗ) та встановлення їх клінічного значення. Рівні мікроРНК визначали за допомогою зворотно-транскрипційної полімераза-ланцюгової реакції в реальному часі, експресію рецепторів естрогену, прогестерону та епідермального фактору росту Her2/neu — імуногістохімічним методом. Встановлено зв'язок експресії цих мікроРНК зі стадією захворювання, наявністю метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів, ступенем диференціювання, молекулярним підтипом пухлини. Отримані результати свідчать про участь досліджених мікроРНК у формуванні ступеня злоякісності РМЗ, їх асоціацію з агресивністю перебігу пухлинного процесу, вказують на перспективність подальшого вивчення запропонованої панелі мікроРНК для використання як додаткових маркерів перебігу РМЗ.

Ключові слова: рак молочної залози, мікроРНК, клінічне значення.

Рак молочної залози (РМЗ) є актуальною проблемою онкології, що зумовлено високими показниками захворюваності жінок багатьох країн світу [1]. У статеві-віковій структурі онкологічних захворювань населення України РМЗ за питомою вагою займає перше місце у жінок віком 30–74 років. Так, серед хворих понад 37 %, а серед померлих — більше 30 % становлять особи працездатного віку, що призводить до значних втрат життєвого потенціалу жіночої популяції України [2]. Наведені показники визначають РМЗ як найбільш актуальну і надзвичайно важливу проблему онкології, що має медико-соціальне значення.

На сьогодні встановлено, що різноманітна клінічна картина РМЗ, відсутність у багатьох випадках позитивного ефекту після стандартних схем лікування у осіб одного віку з ідентичною поширеністю процесу, гістологічною формою та ступенем диференціювання пухлини пов'язані з існуванням міжпухлинної та внутрішньопухлинної гетерогенності популяції злоякісно-трансформованих клітин [3]. Біологічне явище внутрішньопухлинної 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 процесі реалізації різних форм/шляхів розвитку пухлинної прогресії, тобто агресивності перебігу захворювання.

© В.Ф. ЧЕХУН, Н.Ю. ЛУК'ЯНОВА, Т.В. БОРІКУН,
Н.О. БЕЗДЕНЕЖНИХ, І.В. ШЕПЕЛЕНКО,
В.М. БАЗАСЬ, О.М. КЛЮСОВ, 2017

вання [4]. На думку багатьох дослідників, внутрішньопухлинна гетерогенність відіграє вирішальну роль у темпах розвитку новоутворення, підтримці його онкогенного потенціалу, виживаності клітин в умовах динамічного мікрооточення [5–6]. Проявом існуючої гетерогенності у межах однієї пухлини є відмінності різних груп популяції клітин за морфологічною будовою, генетичним, епігенетичним статусом, а також варіабельність за експресією різних маркерів, у тому числі молекулярно-генетичних [6].

Незважаючи на результати численних досліджень, зв'язок гетерогенності пухлинних клітин з агресивністю перебігу злоякісного процесу РМЗ потребує більш детального дослідження. Доцільним у цьому напрямі слід вважати виявлення нових маркерів, які самостійно або у комплексі з іншими відомими показниками могли б розкрити додаткові механізми пухлинного росту і стати підґрунтям для оцінки ключових факторів прогресування пухлинного процесу — метастазування, а саме: проліферації, адгезії та інвазії злоякісно-трансформованих клітин [7]. В цьому аспекті все більшої актуальності набуває вивчення нового класу потенційних епігенетичних онкомаркерів — мікроРНК. МікроРНК — це клас малих некодуєчих РНК (19–30 нуклеотидів), які функціонують на посттранскрипційному рівні як регулятори експресії багатьох генів. За фізіологічних умов мікроРНК беруть участь у багатьох клітинних процесах, зокрема і таких як проліферація, диференціювання, апоптоз [8]. Експресію деяких мікроРНК пов'язують з ініціацією і прогресією багатьох типів раку, що є підґрунтям для їх використання як діагностичних критеріїв перебігу пухлинного процесу в цілому та в динаміці відповіді на терапевтичні втручання [9]. Вони мають суттєву перевагу перед іншими біомаркерами через свою стабільність, оскільки вже на ранніх стадіях канцерогенезу пухлини мають унікальний профіль експресії мікроРНК [10]. Пошук та ідентифікація таких тканино-спе-

цифічних маркерів з урахуванням рівня гетерогенності пухлин є надзвичайно перспективним напрямком сучасної онкології.

Метою дослідження було визначити зв'язок експресії онкогенних (-182, -155) та онкосупресорних (-122 та -200b) мікроРНК в пухлинних клітинах з клініко-патологічними характеристиками РМЗ та встановити їх клінічне значення.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Для верифікації пухлинного процесу проведено гістологічне дослідження операційного матеріалу хворих на РМЗ, зразки якого фіксували у 10%-му розчині нейтрального формаліну протягом доби з наступною проводкою у спиртах зростаючої концентрації та заливкою у парафінові блоки. Загальну структуру пухлин оцінювали при перегляді гістологічних зрізів, пофарбованих гематоксиліном та еозинном, гістологічний тип пухлин оцінювали відповідно до Міжнародної гістологічної класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я (2008).

Для встановлення молекулярного підтипу пухлин проведено імуногістохімічне дослідження експресії рецепторів естрогену (РЕ), рецепторів прогестерону (РП) та епідермального фактору росту (Her2/neu) в пухлинних клітинах, в результаті якого визначено чотири молекулярні підтипи РМЗ: люмінальний А (РЕ+, РП+, Her2/neu-), люмінальний Б (РЕ+, РП+, Her2/neu+), базальний підтип (РЕ-, РП-, Her2/neu-) та Her2/neu-позитивний (Her2/neu+) (РЕ-, РП-, Her2/neu+). Імуногістохімічне дослідження РЕ, РП, Her2/neu в пухлинних клітинах проводили на парафінових зрізах (4–5 мікронів) із застосуванням відповідних моноклональних антитіл (РЕ (клон 1D5), РП (клон PgR636), Her2/neu (клон c-erbB-2) — DakoCytomation, Denmark згідно з інструкціями виробника).

Для детекції реакції використовували систему візуалізації EnVisionsystem (Dako LSAB2 system, Denmark) відповідно до рекомендацій

виробника, зрізи забарвлювали гематоксиліном Мейера. Оцінку експресії досліджених білків у клітинах виконували за допомогою світлооптичного мікроскопа з подальшим підрахунком клітин за методом H-Score [14].

Для дослідження експресії мікроРНК на клінічному матеріалі хворих було застосовано метод зворотно-транскрипційної полімеразної ланцюгової реакції (ЗТ-ПЛР) у реальному часі.

З гомогенату 100 мг пухлинної тканини РМЗ виділяли тотальну РНК за допомогою комерційного набору «Рибо-золь» (Амплі-сенс, Росія). Кількість виділеної РНК визначали на спектрофотометрі «NanoDrop 2000c Spectrophotometer» (ThermoScientific, США). Чистоту виділеної РНК контролювали, використовуючи співвідношення величин оптичного поглинання при довжині хвиль 260 та 280 нм. РНК розчиняли у tris-EDTA буфері та до проведення ПЛР зберігали при $t -20^{\circ}\text{C}$. ЗТ-ПЛР проводили на апаратній системі виявлення AppliedBiosystems 7900HT FastReal-Time PCR System з використанням комерційного набору для ЗТ-ПЛР TaqMan MicroRNA Assay (ThermoScientific, США) за протоколом виробника. В якості ендogenous контролю для об'єктивізації показників експресії використовували мікроРНК RNU48.

Відносну експресію досліджуваних мікроРНК було визначено порівняльним dCT методом (ум. од.). Дослід проведено у трьох повторах для кожного зразка.

Статистичну обробку одержаних результатів виконували за допомогою програми статистичної обробки даних STATISTICA 6.0. Порівняння достовірності відмінностей середніх величин проводили з використанням t -критерію Стьюдента. Достовірними вважали розбіжності при $p < 0,05$.

КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ХВОРИХ НА РМЗ

В основу роботи покладено аналіз результатів обстеження 215 хворих на РМЗ I–III

Таблиця 1

Загальна клінічна характеристика хворих на РМЗ

Показник	РН	
	N	%
Загальна кількість хворих	215	100
Вік хворих, роки:		
середній	56,1+ 5,4	
віковий діапазон	24–81	
Менструальна функція:		
збережена	60	27,9
менопауза	155	72,1
Стадія РМЗ за TNM:		
стадія I	46	21,4
стадія II	104	48,4
стадія III	65	30,2
Метастази у регіональні лімфатичні вузли:		
N0	149	69,3
N1-3	66	30,7
Морфологія РМЗ:		
інфільтративний протоковий РМЗ	147	68,4
інфільтративний дольковий РМЗ	68	31,6
Ступінь диференціювання РМЗ:		
G1 (високий)	60	27,9
G2 (помірний)	106	49,3
G3 (низький)	49	22,8
Молекулярний підтип:		
люмінальний А	96	44,7
люмінальний Б	43	20,0
базальний	46	21,4
Her2/neu+	30	13,9

стадій, які перебували на стаціонарному лікуванні у Київському міському клінічному онкологічному центрі протягом 2014–2016 рр. і дали інформовану згоду на використання клінічних даних у наукових цілях. Досліджували зразки операційного матеріалу РМЗ, які зберігалися у базі клінічних даних відділу моніторингу пухлинного процесу та дизайну терапії Інституту експериментальної патоло-

гії, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України.

Стадію пухлинного процесу визначали за міжнародною класифікацією пухлин (TNM, 6 видання, 2002 р. та 7 видання, 2009 р.). Згідно з даними історій хвороби, всім хворим проведено загальні клінічні, біохімічні, лабораторні обстеження, УЗД органів черевної порожнини, мамографію, рентгеноскопію органів грудної порожнини, пункційну біопсію пухлин молочної залози за стандартами діагностики і лікування онкологічних хворих, затверджених наказами МОЗ України від 30.07.2010 р. № 645 та від 30.06.2015 р. № 396.

Загальну характеристику хворих представлено у таблиці 1.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

За допомогою ресурсу <http://mirbase.org> було підбрано панель мікроРНК, задіяних у онкогенезі, інвазії та метастазуванні РМЗ.

Експресію мікроРНК досліджували залежно від основних клініко-патологічних параметрів РМЗ, а саме — вік пацієток, менструальний статус, стадія РМЗ, наявність метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах, ступінь диференціювання пухлин, їх гістологічна будова та молекулярний підтип.

Аналіз результатів показав, що досліджені випадки РМЗ характеризуються низьким рівнем експресії онкосупресорних мікроРНК-122, -200b та високим рівнем онкогенних мікро-

РНК-182, -155 (табл. 2), порівняно з нормальною тканиною молочної залози. Отримані дані підтверджують асоціацію обраної панелі мікроРНК зі злякисним ростом у молочної залозі.

Встановлено, що рівні експресії онкосупресорних мікроРНК-200b та мікроРНК-122 в пухлинних клітинах хворих на РМЗ віком до 50 років зі збереженою менструальною функцією вдвічі та у 1,5 рази відповідно, перевищує аналогічні показники пацієнтів старше 50 років у стані менопаузи. У клітинах РМЗ хворих з менопаузою встановлено збільшення рівнів експресії онкогенних мікроРНК-182 та -155 у 2,9 та 3,1 рази відповідно.

Найбільш високі рівні експресії онкогенних мікроРНК-182 та -155 відмічено в пухлинних клітинах хворих з III-ю стадією РМЗ ($4,1 \pm 0,77$ та $2,7 \pm 0,53$) порівняно із хворими з II-ю ($2,6 \pm 0,39$ та $1,4 \pm 0,35$) та I-ю стадією ($1,7 \pm 0,52$ та $1,9 \pm 0,42$). Збільшення стадії РМЗ супроводжувалось зниженням експресії онкосупресорних мікроРНК-122 та -200b (рис. 1).

Виявлено зв'язок експресії досліджених мікроРНК з наявністю метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів у хворих на РМЗ. Як видно з даних, наведених на рис. 2, у пацієток з метастазами показники експресії мікроРНК-182, -155, -122 та -200b становили $3,4 \pm 0,85$, $2,1 \pm 0,82$, $0,3 \pm 0,05$ та $0,2 \pm 0,03$ ум. од. відповідно, тоді як у хворих з категорією N0 показники їх експресії були іншими і дорівнювали $2,5 \pm 0,29$, $1,9 \pm 0,48$, $2,9 \pm 0,73$ та $3,6 \pm 1,3$ ум. од. відповідно.

Подальший аналіз дозволив встановити залежність експресії деяких досліджених мікроРНК від ступеня диференціювання та молекулярного підтипу РМЗ. Визначено, що рівні експресії онкосупресорних мікроРНК-122 та -200b у тканині високодиференційованого РМЗ є у $3,6 \pm 0,73$ та $2,4 \pm 0,61$ разів більшими відповідно, ніж у пухлинах помірною та низького ступеня диференціювання. Не встановлено зв'язку показників експресії онкогенних мікроРНК-182 та -155 зі ступенем диференціювання досліджених випадків РМЗ.

Таблиця 2

Експресія онкогенних та онкосупресорних мікроРНК в нормальній та злякисно трансформованій тканині молочної залози

МікроРНК	Нормальна тканина, ум. од.	Пухлинна тканина, ум. од.
МікроРНК-122	$6,4 \pm 0,45$	$1,7 \pm 0,49$ *
МікроРНК-200b	$8,2 \pm 0,95$	$1,9 \pm 0,08$ *
МікроРНК-182	$1,9 \pm 0,07$	$6,5 \pm 0,78$ *
МікроРНК-155	$13,6 \pm 1,25$	$37,8 \pm 3,73$ *

* $p < 0,05$ порівняно з нормальною тканиною.

Рис. 1. Рівень мікроРНК у пухлинній тканині залежно від стадії РМЗ: * – $p < 0,05$ порівняно з нормальною тканиною; # – $p < 0,05$ порівняно з I–II стадією

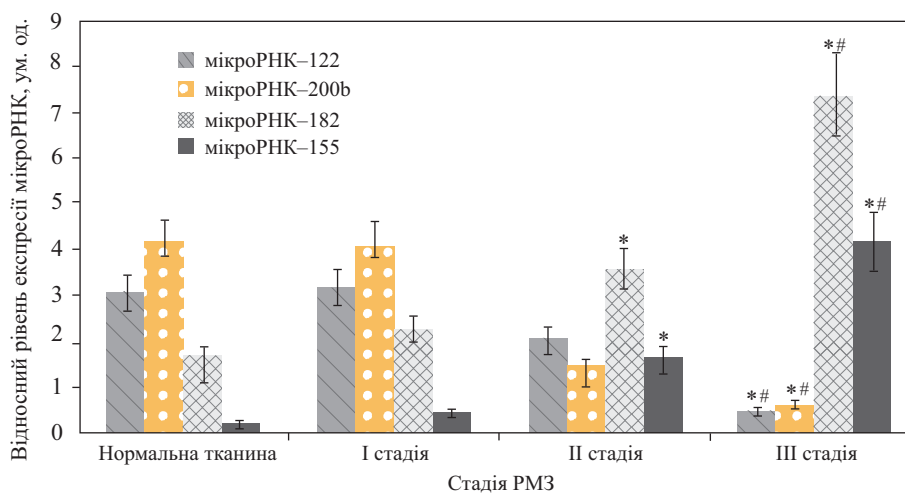


Рис. 2. Рівні мікроРНК у пухлинній тканині залежно від наявності метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів у хворих на РМЗ: * – $p < 0,05$ порівняно з нормальною тканиною; # – $p < 0,05$ порівняно з пацієнтами без метастазів

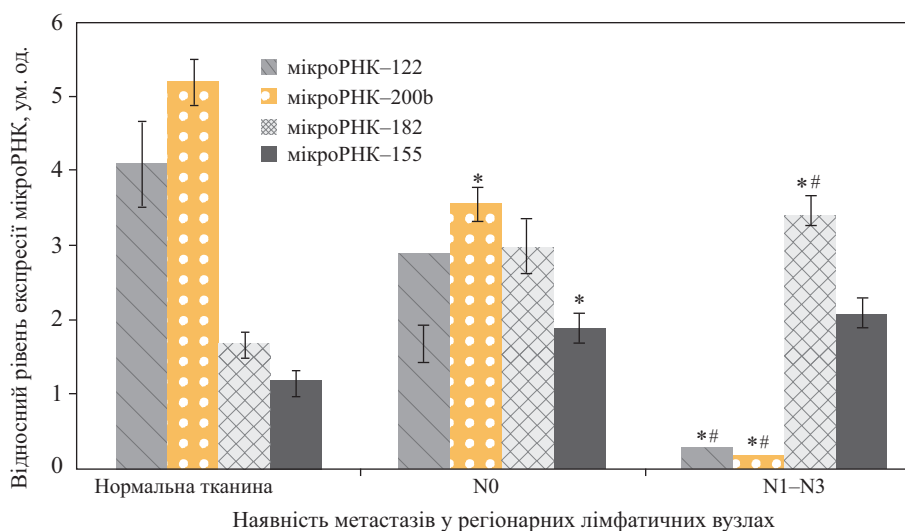
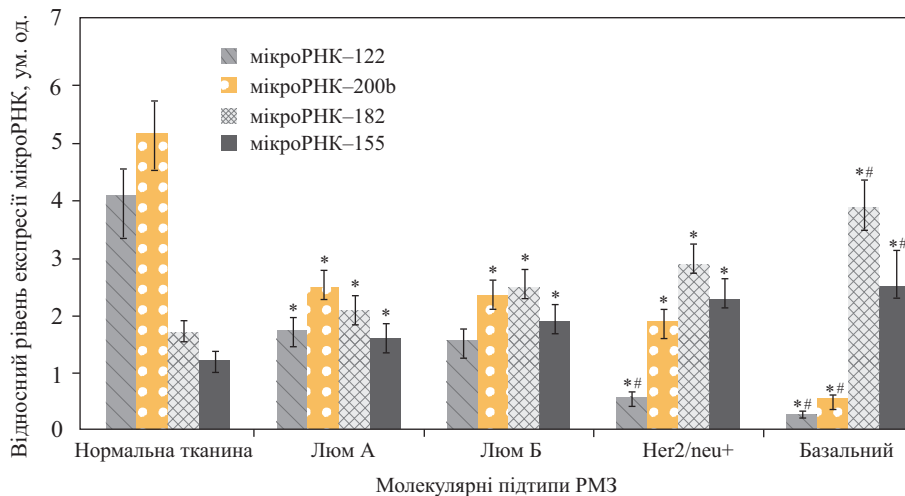


Рис. 3. Особливості експресії мікроРНК у пухлинній тканині РМЗ різних молекулярних підтипів: * – $p < 0,05$ порівняно з нормальною тканиною; # – $p < 0,05$ порівняно з люмінальними підтипами



Встановлено, що клітини люмінального А та люмінального Б підтипів РМЗ практично не відрізняються за профілем експресії усіх досліджених мікроРНК. Як видно з даних, наведених на рис. 3, рівень мікроРНК-182, -155, -122 та -200b у клітинах люмінального А РМЗ становить $2,1 \pm 0,43$, $1,6 \pm 0,73$, $1,75 \pm 0,64$ та $2,5 \pm 0,35$ ум. од., а у клітинах люмінального Б підтипу складає $2,5 \pm 0,28$, $1,89 \pm 0,31$, $1,56 \pm 0,11$ та $2,35 \pm 0,3$ ум. од. відповідно. Також визначено, що пухлини РМЗ Her2/neu+ підтипу практично не відрізняються за показниками експресії мікроРНК-182, -155 та -200b від новоутворень люмінального А та люмінального Б підтипів.

Найбільш суттєві відмінності профілю досліджених мікроРНК відзначено у клітинах РМЗ базального підтипу. У клітинах цих пухлин встановлено найнижчі показники експресії онкосупресорних мікроРНК-122, -200b ($0,25 \pm 0,07$ та $0,5 \pm 0,03$ ум. од. відповідно), порівняно з клітинами інших молекулярних підтипів. Рівні онкогенних мікроРНК-182 та -155 у клітинах базального РМЗ є у $1,9 \pm 0,4$ та $1,7 \pm 0,15$ раз вищими відповідно, порівняно з аналогічними показниками люмінального А, люмінального Б та Her2/neu-позитивного підтипів (рис. 3).

Отже, отримані дані свідчать про зв'язок рівнів досліджених мікроРНК у пухлинній тканині з деякими клініко-морфологічними та молекулярно-біологічними характеристиками РМЗ. Залежність експресії досліджених онкогенних та онкосупресорних мікроРНК від стадії хвороби, наявності метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів, ступеня диференціювання та молекулярного підтипу пухлин свідчить про їх участь у формуванні ступеня злоякісності РМЗ та асоціюється з агресивністю перебігу захворювання.

ВИСНОВКИ

1. Розвиток злоякісного процесу у тканині молочної залози супроводжується зниженням експресії онкосупресорних мікроРНК-122 та -200b (у 3,8 та 4 рази) та підвищенням рів-

нів онкогенних мікроРНК-182 та -155 (у 3,4 та 2,8 рази).

2. У клітинах РМЗ хворих молодше 50 років зі збереженою репродуктивною функцією відзначено підвищення рівнів онкосупресорних мікроРНК-122 та -200b у 1,5 та 2 рази відповідно, а у хворих із менопаузою встановлено збільшення рівнів онкогенних мікроРНК-182 та -155 у 2,9 та 3,1 рази відповідно.

3. Визначено, що характерною ознакою пухлин низького ступеня диференціювання, базального молекулярного підтипу хворих на пізню стадію РМЗ з наявністю метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів є низькі показники експресії онкосупресорних мікроРНК-122, -200b та підвищення рівня онкогенних мікроРНК-182 та -155.

4. Отримані дані свідчать про перспективність подальшого вивчення запропонованої панелі мікроРНК з метою їх використання як додаткових маркерів агресивності перебігу РМЗ.

Дослідження проведено в рамках виконання проекту «Розробка та впровадження прогностичної панелі біомаркерів раку молочної залози для персоналізованого моніторингу перебігу пухлинного процесу» загальноакадемічного конкурсу науково-технічних проектів (2016 р., № державної реєстрації 0116U006053). Отримані результати захищено п'ятьма патентами України на корисну модель; видано чотири Інформаційних листи про нововведення в системі охорони здоров'я; розроблені методики впроваджено в КЗ «Прикарпатський клінічний онкологічний центр» та КЗ «Рівненський обласний онкологічний диспансер».

ЛІТЕРАТУРА

1. Siegel R. L., Miller K. D., Jemal A. Cancer statistics. California. *Cancer Journal for Clinicians*. 2016. V. 66, № 1. P. 7–30.
2. Бюлетень національного канцер-реєстру України №17 – «Рак в Україні», 2014–2015. Національний інститут раку. Київ, 2016. 119 с.
3. Чехун В.Ф., Щербан С.Д., Савцова З.Д. Гетерогенність опухолі – динамічне состояние. *Онкологія*. 2012. Т. 14, № 1. С. 4–12.

4. Pareja F., Marchiò C., Geyer F.C., Weigelt B., Reis-Filho J.S. Breast Cancer Heterogeneity: Roles in Tumorigenesis and Therapeutic Implications. *Current Breast Cancer Reports*. 2017. V. 9, № 1. P. 34–44.
5. Ellsworth R.E., Blackburn H.L., Shriver C.D., Soon-Shiong P., Ellsworth D.L. Molecular heterogeneity in breast cancer: state of the science and implications for patient care. *Seminars in cell & developmental biology*. 2017. V. 64. P. 65–72.
6. Chekhun V.F., Sherban S.D., Savtsova Z.D. Tumor cell heterogeneity. *Experimental Oncology*. 2013. V. 35, № 3. P. 154–162.
7. Lang J.E., Wechsler J.S., Press M.F., Tripathy D. Molecular markers for breast cancer diagnosis, prognosis and targeted therapy. *Journal of Surgical Oncology*. 2015. V. 111, № 1. P. 81–90.
8. Чехун В.Ф., Бородай Н.В., Юрченко О.В. МикроРНК и опухолевый процесс. *Онкология*. 2012. Т. 15, № 2. С. 136–140.
9. Chekhun V.F., Borikun T.V., Lukianova N.Y. Effect of 5-azacytidine on miRNA expression in human breast cancer cells with different sensitivity to cytostatics. *Experimental Oncology*. 2016. V. 38, № 1. P. 26–30.
10. O'Bryan S., Dong S., Mathis J.M., Alahari S.K. The roles of oncogenic miRNAs and their therapeutic importance in breast cancer. *European Journal of Cancer*. 2017. V. 72. P. 1–11.
7. Lang J.E., Wechsler J.S., Press M.F., Tripathy D. Molecular markers for breast cancer diagnosis, prognosis and targeted therapy. *Journal of Surgical Oncology*. 2015. 111 (1): 81–90.
8. Chekhun V.F., Borodai N.V., Yurchenko O.V. MikroRNK i opuholevy proces. *Onkologia (Oncology)*. 2012, 15 (2): 136–140 [in Russian].
9. Chekhun V.F., Borikun T.V., Lukianova N.Y. Effect of 5-azacytidine on miRNA expression in human breast cancer cells with different sensitivity to cytostatics. *Experimental Oncology*. 2016, 38 (1): 26–30.
10. O'Bryan S., Dong S., Mathis J.M., Alahari S.K. The roles of oncogenic miRNAs and their therapeutic importance in breast cancer. *European Journal of Cancer*. 2017, 72: 1–11.

Received 15.05.17

Chekhun¹, V.F., Lukianova¹, N.Y., Borikun¹, T.V.,
Bezdenezhnykh¹, N.A., Shepelenko¹, I.V.,
Bazas², V.M., and Klyusov², A.N.

¹ Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology, and Radiobiology, the NAS of Ukraine 45, Vasylykivska St., Kyiv, 03022, Ukraine, tel. +38 044 259 0183, fax +38 044 258 1656, chekhun@nas.gov.ua

² Kyiv City Clinical Oncological Center 69, Verkhovynna St., Kyiv, 03115, Ukraine, tel. +38 044 424 6818, kmkoc.kiev@gmail.com

THE CLINICAL SIGNIFICANCE OF TUMOR MIR-122, -155, -182, AND -200b EXPRESSION IN PATIENTS WITH BREAST CANCER

The research was aimed at identifying the relationship between the oncogenic (-182, -155) and the onco-suppressive (-122, -200b) microRNAs in tumor cells with clinical and pathological characteristics of breast cancer (BC) and at establishing their clinical significance. MicroRNA levels have been determined by reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) in real time. The expression of estrogen (ER) and progesterone (PR) receptors, and Her2/neu epidermal growth factor has been ascertained by immunohistochemical method. The relationship of these microRNAs expression with the disease stage, the presence of metastatic lesions of regional lymph nodes, the differentiation degree, and the tumor molecular subtype has been established. The obtained results have confirmed the involvement of the tested microRNAs in the formation of BC malignancy degree, their association with tumor aggressiveness and have defined the prospects of further studies of the proposed microRNAs panel for their use as BC additional markers.

Keywords: breast cancer, microRNAs, and clinical significance.

Стаття надійшла до редакції 15.05.17

REFERENCES

1. Siegel R. L., Miller K. D., Jemal A. Cancer statistics. California. *Cancer Journal for Clinicians*. 2016, 66 (1): 7–30.
2. Buletyn' natsionalnoho kancer-reestru Ukrainu №17 – «Rak v Ukraini», 2014–2015 National Cancer Institute. Kyiv, 2016. 119 p. [in Ukrainian].
3. Chekhun V.F., Sherban S.D., Savtsova Z.D. Heterogeneity of opuholi – dynamichoe sostoyanie. *Onkologia (Oncology)*. 2012, 14 (1): 4–12 [in Russian].
4. Pareja F., Marchiò C., Geyer F.C., Weigelt B., Reis-Filho, J.S. Breast Cancer Heterogeneity: Roles in Tumorigenesis and Therapeutic Implications. *Current Breast Cancer Reports*. 2017, 9 (1): 34–44.
5. Ellsworth R.E., Blackburn H.L., Shriver C.D., Soon-Shiong P., Ellsworth D.L. Molecular heterogeneity in breast cancer: state of the science and implications for patient care. *Seminars in cell & developmental biology*. 2017, 64: 65–72.
6. Chekhun V.F., Sherban S.D., Savtsova Z.D. Tumor cell heterogeneity. *Experimental Oncology*. 2013, 35 (3): 154–162.

*В.Ф. Чехун¹, Н.Ю. Лук'янова¹,
Т.В. Борікун¹, Н.А. Безденежних¹, І.В. Шепеленко¹,
В.М. Базась², А.Н. Ключов²*

¹ Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, ул. Васильковская, 45, Киев, 03022, Украина, тел. +380 44 259 0183, факс +380 44 258 1656, chekhun@nas.gov.ua

² Киевский городской клинический онкологический центр, ул. Верховинная, 69, Киев, 03115, Украина, тел. +380 44 424 6818, kmkoc.kiev@gmail.com

**КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ
ОПУХОЛЕВЫХ МИКРОРНК-122, -155, -182
и -200b У БОЛЬНЫХ РАКОМ
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Исследования проведены с целью изучения взаимосвязей онкогенных (-182, -155) и онкосупрессорных (-122, -200b) микроРНК в опухолевых клетках с кли-

нико-патологическими характеристиками рака молочной железы (РМЖ), а также выявления их клинического значения. Уровни микроРНК определяли с помощью обратнo-транскрипционной полимеразно-цепной реакции в реальном времени, экспрессию рецепторов эстрогена, прогестерона и эпидермального фактора роста Her2/neu — иммуногистохимическим методом. Установлена связь экспрессии этих микроРНК со стадией заболевания, наличием метастатического поражения регионарных лимфатических узлов, степенью дифференцирования, молекулярным подтипом опухоли. Полученные результаты свидетельствуют об участии исследованных микроРНК в формировании степени злокачественности РМЖ, их ассоциации с агрессивностью течения опухолевого процесса, а также указывают на перспективность дальнейшего изучения предложенной панели микроРНК для применения в роли дополнительных маркеров течения РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, микроРНК, клиническое значение.