

УДК 616-006.6-091; 616-035.1; 616-039.37
DOI 10.23648/UMBJ.2018.29.11362

ЗНАЧЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОРНК В ПРОГНОЗЕ РЕЦИДИВА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

М.Х. Торосян^{1,2}, В.В. Родионов^{1,3}, Ю.А. Веряскина⁴,
В.В. Кометова³, М.Г. Шарафутдинов¹

¹ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия;

²ГУЗ Областной клинический онкологический диспансер, г. Ульяновск, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии
и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава РФ, г. Москва, Россия;

⁴ФГБУН Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН, г. Новосибирск, Россия

e-mail: mxgirl@mail.ru

Цель работы – оценить содержание микроРНК (miR) в ткани опухоли молочной железы женщин с рецидивом РМЖ (в течение 5 лет после проведенного комплексного лечения) и без рецидива заболевания.

Материалы и методы. Исследованы биоптаты злокачественных опухолей молочных желез 156 пациенток (72 чел. – с рецидивом опухоли – основная группа, 84 чел. – без рецидива – группа сравнения), проведен ретроспективный анализ их историй болезни. Все пациентки страдали первично-операбельным люминальным HER2-нео негативным РМЖ, по поводу чего получали комплексное стационарное лечение. Суммарный балл злокачественности (СБЗ) в группах составил 14–15 баллов. Кроме патоморфологических исследований, было определено содержание в опухоли miR методом ПЦР в реальном времени. Для обработки материала использовалась программа Statistica 6 (StatSoft Inc., США).

Результаты. Изменения индивидуальных корреляций в группах женщин с рецидивным и безрецидивным течением РМЖ идентичны в диапазоне Ki-67 6–20 %, при этом экспрессия miR у женщин основной группы со средними значениями СБЗ, средними значениями Ki-67 и в одинаковом диапазоне miR-21 различается только в соотношении онкосупрессорных miR.

Заключение. У женщин со средними значениями СБЗ и Ki-67, приближенными к пороговому значению, на характер течения заболевания ключевое влияние оказывает не абсолютное значение циклов miR, а соотношение miR-онкостимуляторов и онкосупрессоров. При этом наиболее информативными являются соотношения miR-21/miR-155 и miR-21/miR-205. Что касается соотношения miR-21/miR-125b, то разница соотношений была недостоверной.

Ключевые слова: рак молочной железы, суммарный балл злокачественности, иммуногистохимия, микроРНК.

Введение. Онкологические заболевания – мировая проблема, которая затрагивает людей разных возрастов и социально-экономического статуса, проживающих как в развитых, так и в развивающихся странах. РМЖ занимает второе место в мире по частоте встречаемости после рака легких; по данным ВОЗ, в 2013 г. заболеваемость РМЖ составила 1,7 млн (11,9 %) случаев в структуре всей онкологической заболеваемости [1].

Заболеваемость РМЖ в странах мира с 2008 г. выросла на 20 %, что соответствует мировым тенденциям относительно общей онкологической заболеваемости. Однако

смертность от злокачественной патологии молочных желез снизилась за прошедшие 5 лет примерно на 14 % [2].

В России РМЖ составляет 18,3 % в общей структуре онкологической патологии и занимает первое место по частоте среди других локализаций злокачественных опухолей [1]. В настоящее время на учете в онкологических диспансерах состоит 642 205 женщин, получающих лечение по поводу данной патологии. Заболеваемость РМЖ в РФ в 2015 г. достигла 49,75 случая на 100 000 женского населения [3]. Темпы роста заболеваемости данным недугом неуклонно растут, что наносит

огромный экономический ущерб государству, связанный с инвалидизацией и смертностью работоспособного населения [2].

Согласно последним статистическим исследованиям, в Российской Федерации в 2016 г. было выявлено 68 205 новых случаев РМЖ, а прирост заболеваемости за последние 10 лет составил 21,39 % [3, 4]. Отдельные источники такой высокий показатель связывают с совершенствованием диагностики и выявлением ранних форм РМЖ. Так, в 2016 г. РМЖ I–II стадий был диагностирован у 69,7 % пациенток, в то время как десять лет назад этот показатель составлял 61,8 % [2]. К сожалению, РМЖ в стадии *in situ* был диагностирован только у 900 женщин (1,3 случая на 100 впервые выявленных злокачественных новообразований молочной железы) [2].

Отметим, что РМЖ остается ведущей причиной онкологической смертности среди женского населения. В РФ смертность от РМЖ в 2015 г. составила 15,17 случая на 100 000 женского населения. Причем в течение последних 10 лет этот показатель уменьшился на 12,53 % [3].

В настоящее время активно ведется поиск новых диагностических критериев, позволяющих более точно спрогнозировать течение онкологического процесса и индивидуализировать лечебную тактику.

Особый интерес для изучения представляют исследования микроРНК (miR) как потенциального прогностического маркера при РМЖ.

МикроРНК представляют собой группу небольших некодирующих РНК, способных регулировать экспрессию генов на посттранскрипционном уровне путем связывания с нетранслируемой областью 3'-конца целевых мРНК. Это приводит к расщеплению мРНК-мишени с помощью рибонуклеазы AGO2 или к ингибированию трансляции [5]. Кроме того, miR могут оказывать свое действие путем регуляции отношений между факторами и мРНК-мишенями [6]. Нарушение регуляции экспрессии miR и потенциальной экспрессии измененного гена может способствовать возникновению раковой опухоли, фенотипически отличной от нормальной ткани [7].

В связи с вышеизложенным вопросы, касающиеся своевременной диагностики и прогноза проводимой терапии, приобретают особую значимость.

Цель исследования. Оценка содержания miR в ткани опухоли женщин с рецидивом (в течение 5 лет после проведенного комплексного лечения) и без рецидива заболевания.

Материалы и методы. Исследование проводилось на кафедре онкологии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», клиническая база – Ульяновский областной клинический онкологический диспансер. Исследования микроРНК проводились в Институте молекулярной и клеточной биологии СО РАН (г. Новосибирск), а также Институте цитологии и генетики СО РАН (г. Новосибирск). Изучению подвергались биоптаты злокачественных опухолей молочных желез 156 пациенток, находившихся на лечении в Ульяновском областном клиническом онкологическом диспансере.

Также проводился ретропроспективный анализ историй болезни и амбулаторных карт этих пациенток. Все пациентки были распределены по двум группам в зависимости от рецидива опухолевого процесса, развившегося в течение последующих 5 лет после проведения операции. Женщины с рецидивом опухоли (72 чел.) составили основную группу, пациентки с безрецидивным течением (84 чел.) – группу сравнения. Возраст больных, включенных в исследование, находился в диапазоне 45–70 лет, средний возраст составил $54,6 \pm 2,4$ года.

Все пациентки получали стационарное лечение в соответствии с верифицированным на догоспитальном этапе диагнозом рака молочной железы I и II степеней (первично-операбельные опухоли). Стадия процесса была подтверждена патоморфологически после выполнения оперативного лечения и определялась согласно международной классификации TNM в редакции от 2010 г. Биологический подтип опухолей определялся иммуногистохимически по стандартным критериям (рецепторы эстрогена и прогестерона, HER-2/neu-статус и уровень индекса пролиферации Ki-67). Согласно полученным дан-

ным все пациентки страдали люминальным HER-2/neu негативным РМЖ.

Полученные срезы опухоли окрашивали гематоксилин-эозином, выборочно гематоксилином и пикрофуксином по Ван Гизону на коллагеновые волокна, часть срезов окрашивали альциановым синим на выявление кислых гликозаминогликанов. Микроскопические препараты исследовали методом обзорной микроскопии на световом микроскопе Leica DME (Германия). В патоморфологическом заключении у каждой из пациенток указывался суммарный балл злокачественности (СБЗ) [8]. СБЗ предусматривал расчет морфологических параметров опухоли в баллах: степени дифференцировки опухоли (1–3 балла), клеточного полиморфизма (1–3 балла), митотической активности (1–3 балла), характера инвазивного роста (1–5 баллов), опухолевых эмбол в сосудах стромы (0–3 балла), клеточной реакции в строме опухоли (0–3 балла). Таким образом, СБЗ опухолей может варьировать от 4 до 20 баллов:

1) опухоли с очень низким злокачественным потенциалом, без видимого контакта с сосудами стромы – 4–9 баллов;

2) опухоли с низким злокачественным потенциалом, с преимущественно местным лимфогенным метастазированием – 10–13 баллов;

3) опухоли с умеренным злокачественным потенциалом, обладающие способностью к местному лимфогенному и гематогенному метастазированию, – 14–17 баллов;

4) опухоли с высоким злокачественным потенциалом (с любым количеством опухолевых эмболов в лимфатических сосудах, с инвазией в кровеносные сосуды стромы) – 18–20 баллов [8].

По СБЗ все женщины относились к умеренной группе риска по развитию рецидива заболевания. СБЗ в группах составил 14–15 баллов. Женщины с высоким и низким СБЗ исключались из исследования.

Гистологическая характеристика опухолей, вошедших в исследование, представлена в табл. 1.

Таблица 1

Гистологические варианты РМЖ у женщин выделенных групп, n (%)

Группа женщин	Инфильтрирующий дольковый рак (ИДР)	Инфильтрирующий протоковый рак (ИПР)	Инфильтрирующий смешанный рак (ИСП)
Основная группа (n=72)	12 (16,7±4,4)	43 (59,7±5,8)	17 (23,6±5,0)
Группа сравнения (n=84)	15 (17,9±4,2)	48 (57,1±5,4)	21 (25,0±4,8)
P ₁₋₂	>0,05	>0,05	>0,05

Примечание. p₁₋₂ – показатель достоверности различий данных в сравниваемых группах.

Как видно из данных, представленных в табл. 1, распределение по гистологическим формам РМЖ в группах не имело достоверных различий, в то же время внутри каждой группы наибольшая доля приходилась на инфильтрирующий протоковый рак (ИПР), частота которого в основной группе составила 59,7±5,8 %, а в группе сравнения – 57,1±5,4 %, что согласуется с данными литературы о распространенности этой формы патологического процесса [9].

Наибольшее число рецидивов заболевания было отмечено в первые два года после проведенного комплексного лечения (в общей сложности на них пришлось 50 (69,4±5,5 %) случаев) (табл. 2). В последующие годы рецидивирование процесса снижалось. На 5-й год наблюдения рецидив был выявлен только у 4 (5,6±2,7 %) женщин. Наиболее часто встречались рецидивы у женщин с инфильтрирующим протоковым раком – 43 (59,7±5,8 %) случая.

Таблица 2

Частота рецидивов у женщин основной группы в зависимости от гистологического варианта опухоли, n (%)

Время рецидива опухоли	Инфильтрирующий дольковый рак (n=12)	Инфильтрирующий протоковый рак (n=43)	Инфильтрирующий смешанный рак (n=17)	Всего
1-й год	5 (41,7±14,8)	12 (27,9±6,9)	7 (41,2±12,3)	24 (33,3±5,6)
2-й год	7 (58,3±14,9)	14 (32,6±7,2)	5 (29,4±11,4)	26 (36,1±5,7)
3-й год	-	8 (18,6±6,0)	3 (17,6±9,5)	11 (36,1±5,7)
4-й год	-	6 (13,9±5,3)	1 (5,0±5,9)	7 (9,7±3,5)
5-й год	-	3 (6,9±3,9)	1 (5,9±5,9)	4 (5,6±2,7)

Также для оценки опухоли применялись иммуногистохимические методы (ИГХ) и метод полимеразной цепной реакции (ПЦР).

С помощью ИГХ определялись наличие и уровень экспрессии рецепторов эстрогена (ЭР) и прогестерона (ПР) в первичной опухоли, значение индекса пролиферации Ki-67 и экспрессия HER-2/neu (метод D.C. Allred). При спорном (++) результате ИГХ-анализа на HER-2/neu проводилось определение амплификации гена HER2 методом гибридизации in situ (FISH/CISH). В процессе анализа использовался стандартный протокол компании «Дако».

Методом ПЦР в реальном времени по стандартной методике определялось содержание miR-21, miR-155, miR-205 и miR-125b как наиболее информативных в прогностическом плане маркеров распространения опухоли.

Собранные в процессе работы первичные данные вносились в базу в виде таблиц-файлов, для обработки которых использовалась программа Statistica 6 (StatSoft Inc., США). В программе производилась первичная группировка полученного материала, отдельные статистические расчеты.

Строились вариационные ряды, для всех параметров в которых вычислялись значения средней арифметической (M-Mean), среднеквадратического отклонения (a=Std. Dev.) и

стандартная ошибка (t=Std. Error). Достоверность различий между показателями оценивалась t-критерием Стьюдента. Полученные результаты считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Отметим, что нами намеренно не были сопоставлены значения miR в опухолевой и здоровой ткани, поскольку такие исследования проводились ранее и достаточно широко освещены в литературе [10–12].

Для определения диагностической ценности содержания miR нами были выбраны те из них, изменения экспрессии которых в развитии РМЖ были доказаны более ранними работами: miR-21, miR-155, miR-205 и miR-125b [13, 14].

Результаты. Были проведены корреляционные параллели между индивидуальными показателями miR женщин с идентичными показателями СБЗ с Ki-67 в диапазоне 6–16 % (табл. 3).

Как видно из приведенных в табл. 3 данных, в группе женщин с рецидивом РМЖ экспрессия miR-21 оказалась достоверно выше, чем в группе сравнения, в то время как остальные показатели – значительно ниже, чем в группе сравнения.

Более наглядно соотношение индивидуальных корреляций в группах отражено на рис. 1.

Таблица 3

Индивидуальные корреляции miR в образцах опухолей женщин сравниваемых групп с пороговыми значениями Ki-67 в диапазоне 6–16 %

Название miR	Основная группа (n=19)		Группа сравнения (n=59)		P ₁₋₂
	Значения индивидуальной корреляции	Среднее значение	Значения индивидуальной корреляции	Среднее значение	
miR-21	0,01–0,99	0,68±0,10	0,02–0,48	0,22±0,1	<0,01
miR-155	0,04–0,52	0,23±0,04	0,3–0,98	0,57±0,08	<0,001
miR-125b	0,07–0,44	0,32±0,01	0,52–0,94	0,73±0,04	<0,001
miR-205	0,03–0,37	0,11±0,03	0,4–0,95	0,62±0,06	<0,001

Примечание. p₁₋₂ – показатель достоверности различий данных в сравниваемых группах.

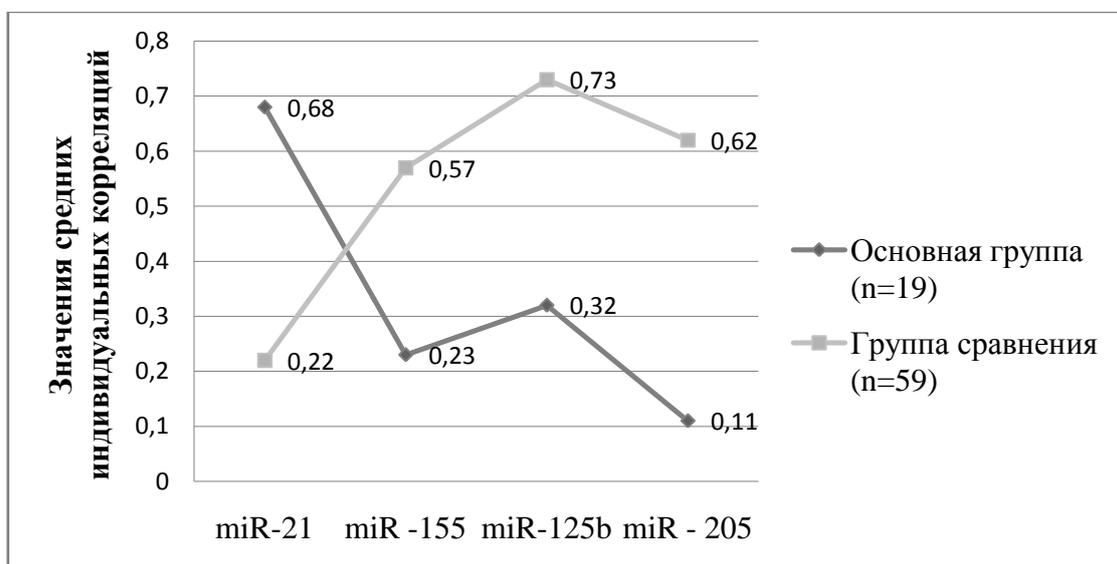


Рис. 1. Средние значения индивидуальных корреляций miR в образцах опухолей женщин сравниваемых групп с пороговыми значениями Ki-67 в диапазоне 6–16 %

Полученные результаты подтверждают данные литературы о роли негативной регуляции генов-супрессоров в патогенезе опухоли [15, 16].

Далее были сопоставлены индивидуальные корреляции miR в опухолях женщин сравниваемых групп с пороговыми значениями Ki-67 в пределах 17–20 % (табл. 4).

Учитывая тот факт, что изменения индивидуальных корреляций в группах женщин с рецидивным и безрецидивным течением РМЖ идентичны в диапазоне Ki-67 6–20 %, мы сравнили соотношения отдельных корреляционных изменений исследуемых miR.

Поскольку наиболее исследованным показателем в практике развития опухолей является miR-21 – онкоген, увеличивающий пролиферативную и инвазивную активность опухолевых клеток [17–19], то именно его мы взяли за отправной критерий изменений остальных показателей микроРНК в группах, отобрав образцы опухолей женщин с диапазоном индивидуальных корреляций miR-21 в пределах 0,01–0,52 (аналогичным таковому у женщин группы сравнения с безрецидивным течением рака молочной железы) (табл. 5).

Таблица 4

Индивидуальные корреляции miR в образцах опухолей женщин сравниваемых групп с пороговыми значениями Ki-67 в диапазоне 17–20 %

Название miR	Основная группа (n=32)		Группа сравнения (n=13)		P ₁₋₂
	Значения индивидуальной корреляции	Среднее значение	Значения индивидуальной корреляции	Среднее значение	
miR-21	0,03–0,89	0,59±0,02	0,04–0,52	0,31±0,02	<0,001
miR-155	0,03–0,61	0,26±0,03	0,32–0,98	0,62±0,07	<0,001
miR-125b	0,04–0,51	0,29±0,02	0,48–0,91	0,69±0,02	<0,001
miR-205	0,02–0,41	0,22±0,04	0,60–0,92	0,59±0,03	<0,001

Примечание. p₁₋₂ – показатель достоверности различий данных в сравниваемых группах.

Очевидно, что индивидуальные корреляции miR при значениях Ki-67 в диапазонах 6–16 и 17–20 % носили однонаправленный характер и практически не имели различий. Наглядно соотношения индивидуальных корреляций miR представлены на рис. 2.

Полученные результаты свидетельствовали о том, что у женщин основной группы при низких значениях СБЗ, средних значениях Ki-67 и одинаковом диапазоне miR-21 имелись различия в соотношении экспрессии только онкосупрессорных miR (рис. 3).

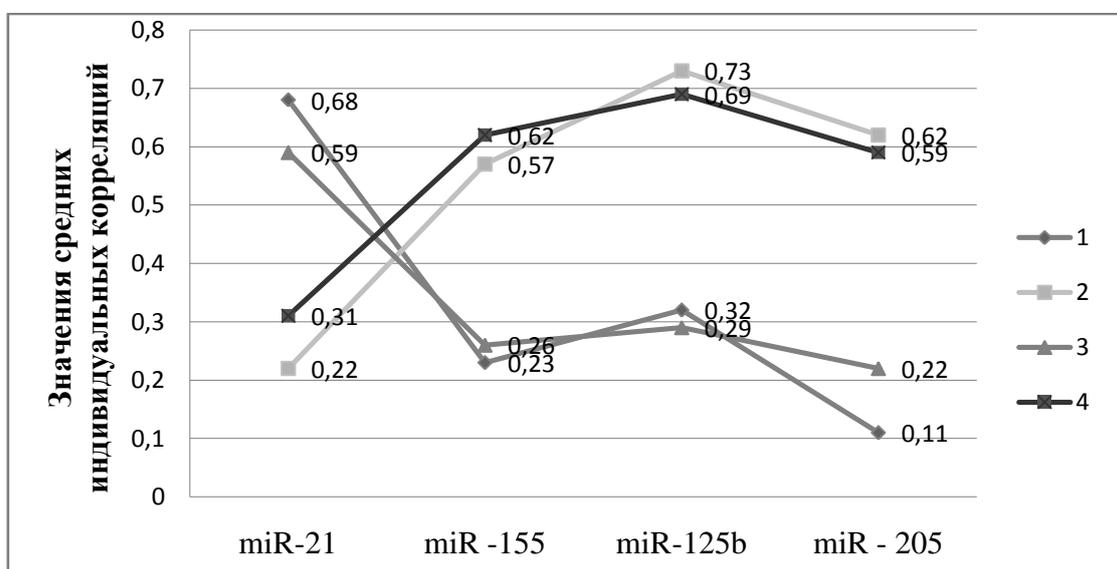


Рис. 2. Показатели средних индивидуальных корреляций miR в группах: 1 – основная группа (n=19), 2 – группа сравнения (n=59) – у женщин с показателями Ki-67 в диапазоне 6–16 %; 3 – основная группа (n=32), 4 – группа сравнения (n=13) – у женщин с показателями Ki-67 в диапазоне 17–20 %

Таблица 5

Соотношение корреляций miR в образцах опухолей женщин сравниваемых групп (при miR-21 в диапазоне 0,01–0,52, среднее значение в основной группе – 0,28±0,02, в группе сравнения – 0,27±0,01)

Название miR	Основная группа (с рецидивом) (n=72)		Группа сравнения (безрецидивная) (n=27)		P ₁₋₂
	Соотношение корреляций miR (M±m)	Среднее значение	Соотношение корреляций miR (M±m)	Среднее значение	
miR-155	1,30±0,02	0,21±0,01	2,60±0,02	0,60±0,06	<0,001
miR-125b	0,70±0,01	0,41±0,02	2,60±0,01	0,71±0,03	>0,05
miR-205	2,80±0,02	0,10±0,03	2,20±0,02	0,59±0,03	<0,001

Примечание. p₁₋₂ – показатель достоверности различий данных в сравниваемых группах.

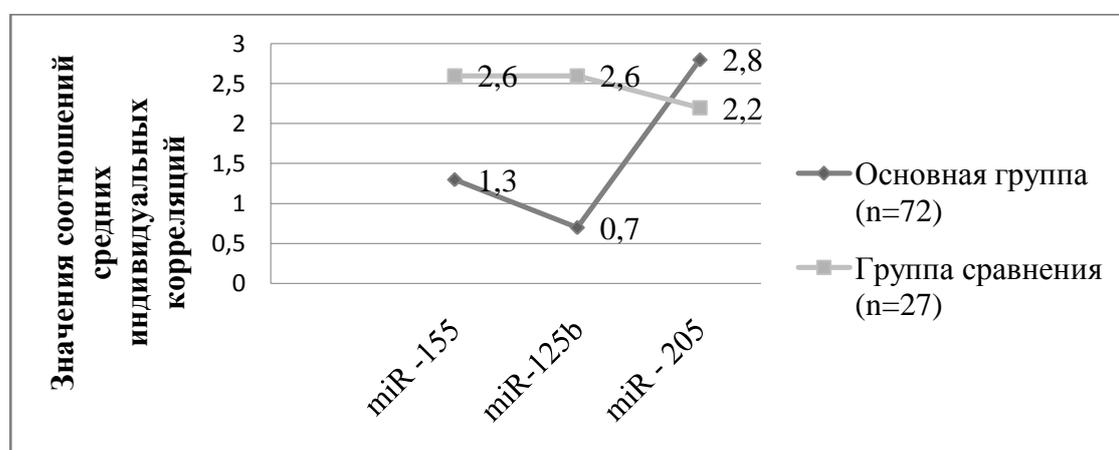


Рис. 3. Соотношение miR внутри сравниваемых групп

Заключение. Таким образом, можно сделать вывод, что у женщин со средним значением СБЗ и Ki-67, приближенным к пороговому значению, на характер течения заболевания ключевое влияние оказывает не абсолютное значение циклов miR, а соотношение miR-онкостимуляторов и онкосупрессоров. При этом наиболее информативными являются соотношения miR-21/miR-155 и miR-21/miR-205. Что касается соотношения

miR-21/miR-125b, то разница соотношений была недостоверной.

В связи с этим у женщин со средним злокачественным потенциалом по СБЗ 14–17 баллов и содержанию Ki-67 в пределах 6–20 % в прогнозе течения заболевания и для персонализации химиотерапии целесообразно исследовать соотношения miR-21/miR-155 и miR-21/miR-205 в ткани опухоли.

Литература

1. Жукова Л.Г. Современные возможности и перспективы таргетной терапии при раке молочной железы. Практическая онкология. 2010; 11 (3): 182–191.
2. Arora N., King T.A., Jacks L.M., Stempel M.M., Patil S., Morris E., Morrow M. Impact of breast density on the presenting features of malignancy. Ann. Surg. Oncol. 2010; 17: 211–228.
3. Семглазов В.Ф., Палтуев Р.М., Семглазова Т.Ю., Семглазов В.В., Дашян Г.А., Манихас А.Г. Опухоли репродуктивной системы. Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака молочной железы. СПб.; 2013. 234.
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. М.: ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий; 2016. 184.

5. He L., Hannon G.J. MicroRNAs: small RNAs with a big role in gene regulation. *Nat Rev Genet.* 2004; 5: 522–531.
6. Dvinge H., Git A., Gräf S., Salmon-Divon M., Curtis C., Sottoriva A. The shaping and functional consequences of the microRNA landscape in breast cancer. *Nature.* 2013; 497: 378–382.
7. Pillai R.S. MicroRNA function: multiple mechanisms for a tiny RNA? *RNA.* 2005; 11: 1753–1761.
8. Занкин В.В., Кометова В.В., Лазаревский М.М. Гистологическая степень злокачественности эпителиальных опухолей как фактор прогноза их рецидивирования и метастазирования после радикального лечения (взгляд патоморфолога на клинические проблемы). *Высокотехнологичные методы диагностики и лечения в онкологии. Модниковские чтения: материалы VI Российской научно-практической конференции.* Ульяновск; 2009: 48–50.
9. Chan S.N., Wu C.W., Li A.F., Chi C.W., Lin W.C. MiR-21 microRNA expression in human gastric carcinoma and its clinical association. *Anticancer Res.* 2008; 28 (2A): 907–911.
10. Huang Y., Wang J., Yu X., Wang Z.B., Xu T.S., Cheng X.C. Некодирующие РНК и болезни. *Молекулярная биология.* 2013; 47: 531–544.
11. Ambros V. The functions of animal microRNAs. *Nature.* 2004; 431: 350–355.
12. Bushati N., Cohen S.M. MicroRNA functions. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 2007; 23: 175–205.
13. Dimmeler S., Nicotera P. MicroRNAs in age-related diseases. *EMBO Mol. Med.* 2013; 5 (2): 180–190.
14. Liu G., Friggeri A., Yang Y. MiR-21 mediates fibrogenic activation of pulmonary fibroblasts and lung fibrosis. *J. Exp. Med.* 2010; 207 (8): 1589–1597.
15. Yin K., Yin W., Wang Y., Zhou L., Liu Y., Yang G. MiR-206 suppresses epithelial mesenchymal transition by targeting TGF- β signaling in estrogen receptor positive breast cancer cells. *Oncotarget.* 2016; 7 (17): 24537–24548.
16. Wang F., Li L., Chen Z., Zhu M., Gu Y. MicroRNA-214 acts as a potential oncogene in breast cancer by targeting the PTEN-PI3K/Akt signaling pathway. *International Journal of Molecular Medicine.* 2016; 37 (5): 1421–1428.
17. Cullen B.R. Viral and cellular messenger RNA targets of microRNAs. *Nature.* 2009; 457: 421–425.
18. Lewis B.P., Shih L.H., Jones Rhodes M.W. Prediction of mammalian microRNA targets. *Cell.* 2003; 787–798.
19. Esquella Kersher A., Slack F. Oncomirs – microRNA with a role in cancer. *Nat. Rev. Cancer.* 2006; 6: 259–269.

CHANGES OF MICRORNA IN FORECAST OF BREAST CANCER RECURRENCE

**M.Kh. Torosyan^{1,2}, V.V. Rodionov^{1,3}, Yu.A. Veryaskina⁴, V.V. Kometova³,
M.G. Sharafutdinov¹**

¹Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia;

²Regional Clinic Cancer Centre, Ulyanovsk, Russia;

³Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology,
Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia;

⁴Institute of Molecular and Cellular Biology SB RAS, Novosibirsk, Russia

e-mail: mxgirl@mail.ru

The objective of the study is to estimate the microRNA content in the breast tumor tissue of women with recurrent breast cancer (within 5 years after the complex treatment) and without disease recurrence.

Materials and Methods. The authors examined biopsy samples of mammary malignant tumors in 156 patients. The treatment group enrolled 72 patients with tumor recurrence; the experimental group consisted of 84 patients without relapse. They also conducted a retrospective analysis of patients' histories. All patients suffered primary-operable luminal HER2-neo negative breast cancer, and underwent complex in-patient treatment. The total malignancy score (TMS) in the groups was 14–15 points. Besides pathomorphological studies, the microRNA content in the tumor was estimated by real-time PCR. Statistica 6 (StatSoft Inc., USA) was used for material processing.

Results. Groups of women with recurrent and disease-free breast cancer demonstrated identical changes in individual correlations in Ki-67 range (6–20 %). In the same microRNA-21 range, MicroRNA expres-

sion in women of the treatment group with mean TMS and Ki-67 values differs only in correlation of tumor suppressor microRNA.

Conclusion. The ratio of microRNA tumour-stimulators and tumor-suppressors (not the absolute value of microRNA cycles) influence the disease state in women mean of TMS and Ki-67 values, which are close to the threshold value. Thus, the most informative are microRNA-21/microRNA-155 and microRNA-21/microRNA-205 correlations. MicroRNA-21/microRNA-125b correlation difference was weak.

Keywords: breast cancer, total malignancy score, immunohistochemistry, microRNA.

References

1. Zhukova L.G. Sovremennyye vozmozhnosti i perspektivy targetnoy terapii pri rake molochnoy zhelezy [Modern potentials and prospects of breast cancer target therapy]. *Prakticheskaya onkologiya*. 2010; 11 (3): 182–191 (in Russian).
2. Arora N., King T.A., Jacks L.M., Stempel M.M., Patil S., Morris E., Morrow M. Impact of breast density on the presenting features of malignancy. *Ann. Surg. Oncol.* 2010; 17: 211–228.
3. Semiglazov V.F., Paltuev R.M., Semiglazova T.Yu., Semiglazov V.V., Dashyan G.A., Manikhas A.G. *Opukholi reproduktivnoy sistemy. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu raka molochnoy zhelezy* [Tumors of the reproductive system. Clinical recommendations for breast cancer diagnosis and treatment]. St. Petersburg; 2013. 234 (in Russian).
4. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. *Sostoyaniye onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu Rossii v 2016 godu* [Cancer care in Russia in 2016]. Moscow: FGU MNIOI im. P.A. Gertsena Rosmed-tehnologiy; 2016. 184 (in Russian).
5. He L., Hannon G.J. MicroRNAs: small RNAs with a big role in gene regulation. *Nat Rev Genet.* 2004; 5: 522–531.
6. Dvinge H., Git A., Gräf S., Salmon-Divon M., Curtis C., Sottoriva A. The shaping and functional consequences of the microRNA landscape in breast cancer. *Nature.* 2013; 497: 378–382.
7. Pillai R.S. MicroRNA function: multiple mechanisms for a tiny RNA? *RNA.* 2005; 11: 1753–1761.
8. Zankin V.V., Kometova V.V., Lazarevskiy M.M. Gistologicheskaya stepen' zlokachestvennosti epiteli-al'nykh opukholey kak faktor prognoza ikh retsidivirovaniya i metastazirovaniya posle radikal'nogo lecheniya (vzglyad patomorfologa na klinicheskie problemy) [Histological degree of epithelial tumor malignancy as a predictor of their recurrence and metastasis after radical treatment (pathomorphological view on clinical problems)]. *Vysokotekhnologichnye metody diagnostiki i lecheniya v onkologii. Modnikovskie chteniya: materialy VI Rossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii* [High-tech methods of cancer diagnosis and treatment. Modnikov readings: Proceedings of the 6th Russian Scientific and Practical Conference]. Ulyanovsk; 2009: 48–50 (in Russian).
9. Chan S.N., Wu C.W., Li A.F., Chi C.W., Lin W.C. MiR-21 microRNA expression in human gastric carcinoma and its clinical association. *Anticancer Res.* 2008; 28 (2A): 907–911.
10. Huang Y., Wang J., Yu X., Wang Z.B., Xu T.S., Cheng X.C. Nekodiruyushchie RNK i bolezni [Non-coding DNA and diseases]. *Molekulyarnaya biologiya.* 2013; 47: 531–544 (in Russian).
11. Ambros V. The functions of animal microRNAs. *Nature.* 2004; 431: 350–355.
12. Bushati N., Cohen S.M. MicroRNA functions. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 2007; 23: 175–205.
13. Dimmeler S., Nicotera P. MicroRNAs in age-related diseases. *EMBO Mol. Med.* 2013; 5 (2): 180–190.
14. Liu G., Friggeri A., Yang Y. MiR-21 mediates fibrogenic activation of pulmonary fibroblasts and lung fibrosis. *J. Exp. Med.* 2010; 207 (8): 1589–1597.
15. Yin K., Yin W., Wang Y., Zhou L., Liu Y., Yang G. MiR-206 suppresses epithelial mesenchymal transition by targeting TGF- β signaling in estrogen receptor positive breast cancer cells. *Oncotarget.* 2016; 7 (17): 24537–24548.
16. Wang F., Li L., Chen Z., Zhu M., Gu Y. MicroRNA-214 acts as a potential oncogene in breast cancer by targeting the PTEN-PI3K/Akt signaling pathway. *International Journal of Molecular Medicine.* 2016; 37 (5): 1421–1428.
17. Cullen B.R. Viral and cellular messenger RNA targets of microRNAs. *Nature.* 2009; 457: 421–425.
18. Lewis B.P., Shih L.H., Jones Rhodes M.W. Prediction of mammalian microRNA targets. *Cell.* 2003; 115: 787–798.
19. Esquella Kersher A., Slack F. Oncomirs – microRNA with a role in cancer. *Nat. Rev. Cancer.* 2006; 6: 259–269.