

- phageal Fistula Are a Surgical Emergency. *J. Pediatr. Surg.* 2019;54(2):244-246.  
<https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2018.10.074>
13. Wang B., Tashiro J., Allan B. J., Sola J. E., Parikh P. P. [et al.]. A nationwide analysis of clinical outcomes among newborns with esophageal atresia and tracheoesophageal fistulas in the United States. *J. Surg. Res.* 2014;190(2):604-612.  
<https://doi.org/10.1016/j.jss.2014.04.033>
  14. Al-Salem A. H., Kothari M., Oquaish M., Khogeer S., Desouky M. S. Morbidity and Mortality in Esophageal Atresia and Tracheoesophageal Fistula: A 20-Year Review. *Ann. Ped. Surg.* 2013;9(3):93-98.  
<https://doi.org/10.1097/01.XPS.0000430524.83127.5d>
  15. Okata Y., Maeda K., Bitoh Y., Mishima Y., Tamaki A. [et al.]. Evaluation of the intraoperative risk factors for esophageal anastomotic complications after primary repair of esophageal atresia with tracheoesophageal fistula. *Pediatr. Surg. Int.* 2016;32(9):869-873.  
<https://doi.org/10.1007/s00383-016-3931-0>
  16. O'Connell J. S., Janssen Lok M., Miyake H., Seo S., Bindi E. [et al.]. Post-operative paralysis and elective ventilation reduces anastomotic complications in esophageal atresia: a systematic review and metaanalysis. *Pediatr. Surg. Int.* 2019;35(1):87-95.  
<https://doi.org/10.1007/s00383-018-4379-1>
  17. Zani A., Wolinska J., Cobellis G., Chiu P.P., Pierro A. Outcome of esophageal atresia/tracheoesophageal fistula in extremely low birth weight neonates (<1000grams). *Pediatr. Surg. Int.* 2016;32(1):83-88.  
<https://doi.org/10.1007/s00383-015-3816-7>
  18. Schmidt A., Obermayr F., Lieber J., Gille C., Fideler F. [et al.]. Outcome of primary repair in extremely and very low-birth-weight infants with esophageal atresia/distal tracheoesophageal fistula. *J. Pediatr. Surg.* 2017;52(10):1567-1570. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2017.05.011>
  19. Wang C., Feng L., Li Y., Ji Y. What is the impact of the use of transanastomotic feeding tube on patients with esophageal atresia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pediatrics.* 2018;18(1):385.  
<https://doi.org/10.1186/s12887-018-1359-5>
  20. Zimmer J., Eaton S., Murchison L. E., De Coppi P., Ure B. M. [et al.]. State of Play: Eight Decades of Surgery for Esophageal Atresia. *Europ. J. Pediatr. Surg.* 2019;29(01):39-48. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1668150>
  21. Davari H. A., Hosseinpour M., Nasiri G. M., Kiani G. Mortality in esophageal atresia: Assessment of probable risk factors (10 years' experience). *J. Res. Med. Sci.* 2012;17(6):540-542.
  22. Oddie S. J., Young L., McGuire W. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Datab. Syst. Rev.* 2017;30(8):CD001241.  
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD001241.pub7>
  23. Genoni G., Binotti M., Monzani A., Bernascone E., Stasi I. [et al.]. Non-randomised interventional study showed that early aggressive nutrition was effective in reducing post-natal growth restriction in preterm infants. *Acta Paediatr.* 2017;106(10):1589-1595.  
<https://doi.org/10.1111/apa.13958>

#### Сведения об авторах:

Мухаметшин Рустам Фаридович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии новорожденных и недоношенных детей № 2, доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии, токсикологии и трансфузиологии; тел.: 83432319188; e-mail: rustamFM@yandex.ru

Торопов Никита Вадимович, ординатор кафедры анестезиологии, реаниматологии, токсикологии и трансфузиологии; тел.: 89220311916; e-mail: goresapiens@gmail.com

Кабдрахманова Ольга Танюхановна, врач-анестезиолог-реаниматолог; тел.: 83432319188; e-mail: kab-olya@yandex.ru

© Коллектив авторов, 2020  
УДК 616-006.81-092:612.6.05:577.21  
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15122>  
ISSN – 2073-8137

## ЭКСПРЕССИЯ МИКРОРНК У БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ И ПРЕДРАКОВЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ШЕЙКИ МАТКИ

О. И. Кит<sup>1</sup>, М. Ю. Тимошкова<sup>1</sup>, А. Ю. Максимов<sup>1</sup>, Е. В. Вереникина<sup>1</sup>,  
М. М. Кечерюкова<sup>2</sup>, Е. А. Лукбанова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр онкологии,  
Ростов-на-Дону, Российская Федерация

<sup>2</sup> Ростовский государственный медицинский университет,  
Ростов-на-Дону, Российская Федерация

## MIRNA EXPRESSION IN PATIENTS WITH MALIGNANT AND PRECANCEROUS CERVICAL DISEASES

Kit O. I.<sup>1</sup>, Timoshkova M. Yu.<sup>1</sup>, Maksimov A. Yu.<sup>1</sup>, Verenikina E. V.<sup>1</sup>,  
Kecheryukova M. M.<sup>2</sup>, Lukbanova E. A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

<sup>2</sup> Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

Целью работы явился анализ уровней экспрессии таких микроРНК (миРНК), как миРНК-20а, миРНК-21, миРНК-143, миРНК-23b, миРНК-218, у больных со злокачественными и предраковыми заболеваниями шейки матки.

В работу были включены 145 больных с раком шейки матки (РШМ) на стадиях T<sub>1a1</sub>-T<sub>2a1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> и 137 пациенток с верифицированными гистологически плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями шейки матки. Оцени-

вали экспрессию пяти микроРНК-маркеров – миРНК-20а, миРНК-21, миРНК-23b, миРНК-143, миРНК-218 в образцах опухоли, в её перифокальной зоне (образцы на расстоянии 1 см от видимого края опухоли) и визуально не измененной ткани, отобранных во время операции.

При РШМ в цервикальном эпителии имело место резкое повышение экспрессии проопухолевых миРНК-20а и миРНК-21, выраженное снижение антиопухолевой миРНК-23b, а также тенденция к ослаблению экспрессии миРНК-143 и миРНК-218. При этом две подгруппы – пациентки с РШМ и ПИП высокой степени (ВС) – отчетливо различались по уровню миРНК-20а, что высокозначимо для дифференциальной диагностики двух состояний. Экспрессия миРНК-21 и миРНК-23b в цервикальном эпителии была высокой не только при РШМ, но и при ПИП ВС, что ограничивало разделительные потенции оценки экспрессии этих миРНК при разграничении предраковых и раковых изменений шейки матки.

**Ключевые слова:** миРНК-20а, миРНК-21, миРНК-23b, миРНК-143, миРНК-218, экспрессия, рак шейки матки (РШМ), плоскоклеточные интраэпителиальные поражения (ПИП)

The purpose of this study was an analysis of expression profiles of miRNA-20a, miRNA-21, miRNA-143, miRNA-23b, and miRNA-218 in patients with malignant and precancerous cervical diseases.

The study included 145 patients with T<sub>1a1</sub>-T<sub>2a1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> of cervical cancer (CC) and 137 patients with histologically verified squamous intraepithelial lesions of the cervix observed. Expression of five miRNA markers – miRNA-20a, miRNA-21, miRNA-143, miRNA-23b, and miRNA-218 was evaluated in tissues of the tumor, its perifocal area (1 cm from the visible tumor edge) and in visually unchanged tissues obtained during surgery.

The cervical epithelium of CC patients demonstrated a sharp increase in the expression of pro-tumor miRNA-20a and miRNA-21, a pronounced decrease in anti-tumor miRNA-23b, and a tendency to declining expression of miRNA-143 and miRNA-218. Two subgroups of patients – with CC and high-grade SIL – clearly differed in miRNA-20a levels, which was highly significant for the differential diagnosis of the two conditions. Expression of miRNA-21 and miRNA-23b in the cervical epithelium was high in both CC and high-grade SIL, which limited their potential in differentiation between cancerous and precancerous changes in the cervix.

**Keywords:** miRNA-20a, miRNA-21, miRNA-23b, miRNA-143, miRNA-218, expression, cervical cancer (CC), squamous intraepithelial lesion (SIL)

**Для цитирования:** Кит О. И., Тимошкова М. Ю., Максимов А. Ю., Вереникина Е. В., Кечерюкова М. М., Лукбанова Е. А. ЭКСПРЕССИЯ МИКРОРНК У БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ И ПРЕДРАКОВЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ШЕЙКИ МАТКИ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020;15(4):519-523. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15122>

**For citation:** Kit O. I., Timoshkova M. Yu., Maksimov A. Yu., Verenikina E. V., Kecheryukova M. M., Lukbanova E. A. MIRNA EXPRESSION IN PATIENTS WITH MALIGNANT AND PRECANCEROUS CERVICAL DISEASES. *Medical News of North Caucasus*. 2020;15(4):519-523. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15122> (In Russ.)

ВС – высокая степень  
миРНК – микроРНК – малая некодирующая рибонуклеиновая кислота

НС – низкая степень  
ПИП – плоскоклеточные интраэпителиальные поражения  
РШМ – рак шейки матки

**Р**ак шейки матки (РШМ) по распространенности у женщин занимает 4-е место среди всех онкозаболеваний [1]. Однако представляет собой одно из самых излечимых злокачественных новообразований при условии, если терапия начинается на ранних стадиях. Выявление онкопатологий на ранних стадиях развития является первостепенной задачей современной медицины, решить которую возможно только совершенствуя современные методы диагностики. Использование скрининга определенных онкомаркеров могло бы дополнить современные тесты, такие как тестирование на онкогенные типы вируса папилломы человека (ВПЧ), цитологические исследования, кольпоскопию с растворами уксусной кислоты и йодом [2]. В качестве подобных высокоинформативных биомаркеров могут выступать миРНК, обладающие высокой специфичностью по сравнению с профилем мРНК и участвующие в регуляции генной экспрессии [3]. Молекулы миРНК обладают высокой стабильностью благодаря малым размерам, что также является их несомненным преимуществом [4].

Кластер миРНК 17-92, к которому относится миРНК-20а, выполняет большую роль в регуляции роста и миграции опухолевых клеток, инвазии рака [5].

МиРНК-20а участвует в активации фермента TNKS2 в опухолевых клетках, благодаря которому увеличивается длина теломер и соответственно усиливается пролиферация клеток опухоли [6]. Примечательно, что оценка экспрессии миРНК-20а в тканях рака шейки матки человека *in vivo* не проводилась.

Еще одним онкогеном является миРНК-21, что подтверждается рядом исследований. Так, например, его ингибирование при плоскоклеточном раке языка способствовало усилению экспрессии белка Tropomyosin1 (TPM1) и в конечном итоге подавляло рост опухоли и индуцировало апоптоз [7]. МиРНК-21 регулирует пролиферацию, апоптоз и миграцию HPV16-позитивных плоскоклеточных клеток шейки матки [8].

МиРНК-143 выступает в роли супрессора опухолей, что было показано на примере рака шейки матки и рака толстой кишки. МиРНК-143, подавляя MАРK3, выступает в качестве ингибитора в отношении онкогенеза рака молочной железы и метастазов в костях [9].

МиРНК-23b также является опухолевым супрессором, ингибируя клеточную пролиферацию и миграцию, инвазию опухолевых клеток, эпителиально-мезенхимальный переход клеток и индуцируя остановку клеточного цикла в стадии G0/G1 [10].

миРНК-218, ингибируя центральный путь многих сигнальных путей – АКТ-mTOR, выступает в качестве антиопухолевой миРНК, снижая рост опухолевых клеток [11].

Таким образом, описанные выше миРНК способны выступать в качестве высокоинформативных биомаркеров опухолевого процесса.

Целью настоящей работы явился анализ уровней экспрессии таких миРНК, как миРНК-20а, миРНК-21, миРНК-143, миРНК-23b, миРНК-218, у больных со злокачественными и предраковыми заболеваниями шейки матки.

**Материал и методы.** Научное исследование проведено на базе отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. В работу включены 145 больных с РШМ на стадиях T<sub>1a1</sub>-T<sub>2a1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> и 137 пациенток с верифицированными гистологически плоскоклеточными интраэпителиальными поражениями шейки матки, наблюдавшиеся с 2015 по 2020 г. (медиана наблюдения 44 мес.).

Оценивали экспрессию пяти микроРНК-маркеров – миРНК-20а, миРНК-21, миРНК-23b, миРНК-143, миРНК-218 в образцах опухоли, ее перифокальной зоне (образцы на расстоянии 1 см от видимого края опухоли) и визуально не измененной ткани, отобранных во время операции и замороженных при -70 °С. Тотальная миРНК выделялась с использованием набора реагентов Thermo Scientific PureLink RNA Mini Kit по протоколу от производителя. Качество препарата РНК проверяли с помощью гель-электрофореза в 1,8 % агарозном геле, после чего проводили реакцию обратной транскрипции для получения библиотеки кДНК при помощи набора ImProm-II Reverse Transcriptase (Promega). Полученную кДНК разводили в 10 раз и готовили реакционную ПЦР-смесь. Транскрипционный уровень миРНК определяли методом ПЦР в реальном времени на амплификаторе DTprime («ДНК-технологии», Россия) в 25 мкл ПЦР-смеси с красителем EvaGreen DYE (Biotium) и соответствующими праймерами TaqMan для конкретных микроРНК («Applied Biosystems»). Референсными локусами служили микроРНК U6 snRNA («Applied Biosystems»). Относительный уровень экспрессии микроРНК в патологически измененном образце был нормализован к условно здоровой ткани методом ddCt [12]. Уровень экспрессии микроРНК (RE) был рассчитан по методу M. W. Pfaffl [13]. Формула имела вид

$$\text{ratio} = \frac{(E_{\text{target}})^{\Delta \text{CP}_{\text{target}}(\text{control} - \text{sample})}}{(E_{\text{ref}})^{\Delta \text{CP}_{\text{ref}}(\text{control} - \text{sample})}},$$

где  $E$  – эффективность реакции,  $E = 10^{[-1/\text{slope}]}$ , slope – наклон,  $E = 2$ ;  $\Delta \text{CP}_{\text{target}}(\text{calibrator} - \text{test}) = \text{Ct}$  гена мишени в калибраторе (условно здоровой ткани) минус Ct гена мишени в опытном (опухолевом) образце; Ct пороговый цикл генов мишеней (target) и гена-рефери (ref);  $\Delta \text{CP}_{\text{ref}}(\text{calibrator} - \text{test}) = \text{Ct}$  гена-рефери (условно здоровой ткани) в калибраторе минус Ct гена-рефери в опытном (опухолевом) образце.

В качестве конечного результата использовано логарифмически трансформированное по основанию  $e$  нормализованное значение уровня экспрессии ( $\ln(\text{RE} + \text{const})$ ,  $\text{const} = 0,02$ ).

Статистический анализ результатов исследования проводили с использованием программы Statistica 12.0 (StatSoft, США). При этом проводили расчет средней величины, стандартной ошибки средней. Нормальность распределения определяли при по-

мощи критерия Колмогорова – Смирнова. При нормальном распределении для сравнения средних величин использовали параметрический критерий Стьюдента, а при отклонении от нормального распределения – критерий Манна – Уитни. Корреляционный анализ осуществляли с применением рангового коэффициента корреляции Спирмена.

**Результаты и обсуждение.** В результате исследования было установлено, что уровень экспрессии миРНК-20а как в опухолевой ткани шейки матки ( $0,86 \pm 0,02$ ), так и в измененной ткани с ПИП ВС ( $0,39 \pm 0,05$ ) был статистически значимо выше ( $p \leq 0,05$ ) по сравнению с условно здоровой тканью (принято за 0) над ожидаемой долей ложных отклонений (false discovery rate, FDR) с поправкой Бенджамини – Хохберга. Экспрессия миРНК-20а в ткани шейки матки с ПИП НС по сравнению с условно здоровой тканью не отличалась. Экспрессия миРНК-20а в опухолевой ткани шейки матки по сравнению с измененной тканью при ПИП ВС была значимо выше ( $p = 0,032$ ). Итак, уровень экспрессии миРНК-20а был статистически значимо выше в опухолевой ткани при РШМ по сравнению с измененной тканью с ПИП и условно здоровой тканью, а также выше в ткани при ПИП ВС по сравнению с условно здоровыми тканевыми образцами.

Экспрессия миРНК-21 была выше в образцах РШМ ( $0,94 \pm 0,02$ ), а также при ПИП ВС ( $0,72 \pm 0,034$ ), чем в условно здоровой ткани. При ПИП НС экспрессия миРНК-21 почти не отличалась от условно здоровой ткани ( $0,08 \pm 0,005$ ).

Экспрессия миРНК-23b в образцах при РШМ и ПИП была ниже по сравнению с условно здоровой тканью, следовательно, имела отрицательные значения. Снижение уровня экспрессии в цервикальном эпителии при РШМ ( $-0,91 \pm 0,13$ ) и при ПИП ВС ( $-0,69 \pm 0,24$ ) было статистически значимым ( $p = 0,003$ ,  $p_{2\text{кор}}$  по FDR = 0,02).

Было установлено статистически значимое снижение экспрессии миРНК-143 в образцах патологически измененной ткани шейки матки по сравнению с экспрессией этой РНК в прилежащей условно здоровой ткани. Межгрупповые отличия уровня экспрессии миРНК-143 отмечались лишь между пациентками с РШМ и ПИП НС ( $p = 0,047$ ).

Также было установлено статистически значимое (по критерию Манна – Уитни) снижение уровня экспрессии миРНК-218 в опухолевых образцах при РШМ ( $-0,37 \pm 0,07$ ) относительно прилежащей неизмененной ткани. Межгрупповые изменения экспрессии миРНК-218 в цервикальном эпителии при РШМ и ПИП не были обнаружены.

В таблице отражены уровни экспрессии всех изученных миРНК в образцах патологической ткани ШМ относительно прилежащей условно здоровой ткани.

Злокачественное перерождение предраковых изменений шейки матки происходит в течение 10–20 лет, характеризуясь отсутствием клинических проявлений. Для выявления плоскоклеточного интраэпителиального поражения или рака шейки матки на начальных стадиях развития необходима правильная организация скрининга.

Накопленная информация о свойствах миРНК как регуляторных единицах экспрессии генов, в том числе тех, которые участвуют в онкогенезе, свидетельствует о перспективности их использования в качестве онкомаркеров. Оценка уровня экспрессии некоторых миРНК может дополнить данные цитологического и гистологического исследований для постановки точного диагноза.



Таблица

Уровень экспрессии (RE) миРНК в образцах патологической ткани ШМ относительно прилежащей условно здоровой ткани (M±m)

Степень дифференцировки	МикроРНК				
	20a	21	23b	143	218
РШМ (n=145)	0,86±0,02**	0,94±0,02**	-0,91±0,13**	-0,45±0,01*	-0,37±0,07*
ПИП ВС (n=91)	0,39±0,05**	0,72±0,034*	-0,69±0,24**	-0,41±0,02*	-0,32±0,09
ПИП НС (n=46)	0,11±0,04	0,08±0,005	-0,23±0,09	-0,10±0,004	-0,05±0,003
p <sub>mn</sub>	p=0,003	<b>p=0,006</b>	<b>p=0,009</b>	p=0,15	p=0,114
p <sub>1</sub>	<b>0,032</b>	<b>0,037</b>	<b>0,02</b>	0,48	0,831
p <sub>1кор</sub> по FDR	<b>0,047</b>	0,14	0,24	0,57	0,903
p <sub>2</sub>	<b>0,0001</b>	<b>0,0001</b>	<b>0,003</b>	<b>0,047</b>	0,078
p <sub>2кор</sub> по FDR	<b>0,002</b>	<b>0,003</b>	<b>0,02</b>	0,11	0,274
p <sub>3</sub>	0,17	<b>0,003</b>	<b>0,04</b>	0,059	0,086
p <sub>3кор</sub> по FDR	0,26	<b>0,01</b>	0,13	0,19	0,350

Примечание: p<sub>1</sub> – «РШМ» vs «ПИП ВС», p<sub>2</sub> – «РШМ» vs «ПИП НС», p<sub>3</sub> – «ПИП ВС» vs «ПИП НС», доверительную вероятность p оценивали по критерию Манна – Уитни при сравнении между подгруппами, по критерию Краскелла – Уолиса при множественном сравнении всех подгрупп (mn); корректировку p проводили с помощью поправки Бенджамини – Хохберга FDR (FDR – false discovery rate). \*\* – обозначение показателей RE, статистически значимо отличающиеся от условно нормальной ткани по критериям Манна – Уитни и FDR, \* – по критерию Манна – Уитни.

Выбор миРНК для оценки клеточной и внеклеточной экспрессии был основан на их установленной роли в канцерогенезе у пациенток с РШМ. МиРНК-20a [14], миРНК-21 [15] рассматривали как онкогенные факторы, а миРНК-23b [10], миРНК-143 [15], миРНК-218 [16] – как онкосупрессорные регуляторы опухолевого роста при плоскоклеточном раке ШМ. МиРНК-21 является более наглядным примером для демонстрации дезрегуляции миРНК при онкологических заболеваниях, что подтверждено рядом широкомасштабных экспериментов. Необходимо также отметить, что изменение уровня экспрессии миРНК может происходить по ряду причин, среди которых мутации, изменение активности транскрипционных регуляторных факторов, делеции и т. д. [17].

По результатам исследования у больных с РШМ на стадиях T<sub>1a</sub>-T<sub>2a</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> относительно условно здоровой ткани было выявлено надежно воспроизводимое усиление экспрессии проопухолевых миРНК-20a и -21, снижение экспрессии антиопухолевой миРНК-23b, а также тенденция к ослаблению экспрессии миРНК-143 и миРНК-218, что должно учитываться при скрининге для выявления РШМ. Статистически

значимое различие уровня экспрессии миРНК-20a между пациентками с РШМ и ПИП ВС позволяет рекомендовать данный биомаркер для дифференциальной диагностики между РШМ и ПИП ВС. При этом уровни экспрессии миРНК-21 и миРНК-23b между подгруппами пациенток значимо не различались.

**Заключение.** В ходе данной работы было установлено, что повышение экспрессии проопухолевых миРНК-20a, миРНК-21, а также снижение экспрессии антиопухолевого фактора миРНК-23b способствуют развитию злокачественного заболевания и могут быть использованы в качестве онкомаркеров при проведении скрининга. Кроме того, миРНК-20a рекомендуется использовать при дифференциальной диагностике между РШМ и ПИП ВС.

Полученные данные свидетельствуют о перспективности дальнейших исследований уровня микроРНК в патологически измененной ткани шейки матки для разработки методов диагностики рака шейки матки и определения риска злокачественной трансформации предопухолевой патологии.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

### Литература/References

- Williamson A. L., Grant-Kels J. The interaction between human immunodeficiency virus and human papillomaviruses in heterosexuals in Africa. *J. Clin. Med.* 2015;4(4):579-592. <https://doi.org/10.3390/jcm4040579>
- Marth C., Landoni F., Mahner S., Cormack M. Mc. Cervical cancer. ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2017;28:72-83. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx220>
- Архангельская П. А., Бахидзе И. В., Берлев Е. В. МикроРНК, ВПЧ-инфекция и цервикальный канцерогенез. Молекулярные аспекты и перспективы клинического использования. *Сибирский онкологический журнал.* 2016;15(4):88-97. [Arkhangelskaya P. A., Bakhidze E. V., Berlev I. V. MicroRNA, HPV and cervical carcinogenesis: molecular aspects and prospects of clinical application. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal. – Siberian Journal of Oncology.* 2016;15(4):88-97. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2016-15-4-88-97>
- Sousa M. C., Gjorgjieva M., Dolicka D., Sobolewski C. Deciphering miRNAs' Action through miRNA Editing. *Review. Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(24):6249. <https://doi.org/10.3390/ijms20246249>
- Xiao F.-J., Zhang D., Wu Y., Jia Q.-H., Zhang L. miR-NA-17-92 protects endothelial cells from erastin-induced ferroptosis through targeting the A20-ACSL4 axis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2019;515(3):448-454. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.05.147>
- Blackburn E. H. Telomere states and cell fates. *Nature.* 2000;408:53-56. <https://doi.org/10.1038/35040500>
- Li J. H., Huang L., Sun L., Yang M. MiR-21 indicates poor prognosis in tongue squamous cell carcinomas as an apoptosis inhibitor. *Clin. Cancer Res.* 2009;15:3998-4008. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-08-3053>
- Wang Y., Zhou Sh., Fan K., Jiang Ch. MicroRNA-21 and its impact on signaling pathways in cervical cancer. *Review Oncol. Lett.* 2019;17(3):3066-3070. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.10002>
- Du Y., Zhang J., Meng Y., Huang M., Yan W., Wu Zh. MicroRNA-143 targets MAPK3 to regulate the proliferation and bone metastasis of human breast cancer cells. *AMB Express.* 2020;10(134). <https://doi.org/10.1186/s13568-020-01072-w>
- Wang W., Wang Y., Liu W., Wijnen A. J. Regulation and biological roles of the multifaceted miRNA-23b (MIR23B). *Review Gene.* 2018;642:103-109. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2017.10.085>
- Mu L., Guan B., Tian J., Li X., Long Q. MicroRNA-218 inhibits tumor angiogenesis of human renal cell carcinoma by targeting GAB2. *Oncol. Rep.* 2020;44(5):1961-1970. <https://doi.org/10.3892/or.2020.7759>

12. Livak K. J., Schmittgen T. D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2- $\Delta\Delta$ ct method. *Methods*. 2001;25:402-408. <https://doi.org/10.1006/meth.2001.1262>
13. Pfaffl M. W. A new mathematical model for relative quantification in real-time RT-PCR. *Nucleic Acids Res*. 2001;29(9). <https://doi.org/10.1093/nar/29.9.e45>
14. Hasanzadeh M., Movahedi M., Rejali M., Maleki F. The potential prognostic and therapeutic application of tissue and circulating microRNAs in cervical cancer. *J. Cell. Physiol*. 2019;234:1289-1294. <https://doi.org/10.1002/jcp.27160>
15. Jihad N. A., Naif H. M. Evaluation of microRNA-20, -21 and -143 expression in human papilloma virus induced pre-malignant and malignant cervical lesions. *Gene Reports*. 2020;20:1007022. <https://doi.org/10.1016/j.genrep.2020.100702>
16. Zhang J., Li Sh., Li Y., Liu H., Zhang Y., Zhang Q. miRNA-218 regulates the proliferation and apoptosis of cervical cancer cells via targeting Gli3. *Exp. Ther. Med*. 2018;16:2433-2441. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6491>
17. Wald A. I., Hoskins E. E., Wells S. I., Ferris R. L. Alteration of microRNA profiles in squamous cell carcinoma of the head and neck cell lines by human papillomavirus. *Head & Neck*. 2011;33(4):504-512. <https://doi.org/10.1002/hed.21475>

#### Сведения об авторах:

Кит Олег Иванович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, генеральный директор; тел.: 88632001000, 88633000200; e-mail: onko-sekretar@mail.ru

Тимошкова Мария Юрьевна, младший научный сотрудник, тел.: 89604898080; e-mail: m-timoshkova@yandex.ru

Максимов Алексей Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора; тел.: 88632001000, 88633000200; e-mail: onko-sekretar@mail.ru

Вереникина Екатерина Владимировна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением онкогинекологии; тел.: 88633000200, доб. 380; e-mail: ekat.veren@yandex.ru

Кечерюкова Мадина Мажитовна, аспирант; тел.: 89286063763; e-mail: adele09161@mail.ru

Лукбанова Екатерина Алексеевна, научный сотрудник; тел.: 89281914599; e-mail: katya.samarskaja@yandex.ru

© Коллектив авторов, 2020

УДК 616-059:615-83

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15123>

ISSN – 2073-8137

## ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ В ПРОЦЕССЕ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С ПОСТМАСТЭКТОМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ПОСЛЕ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Н. В. Агранович<sup>1</sup>, М. С. Сиволапова<sup>1, 2</sup>, А. А. Койчueв<sup>1, 2</sup>, О. В. Агранович<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ставропольский государственный медицинский университет,  
Российская Федерация

<sup>2</sup> Краевой клинический онкологический диспансер, Ставрополь,  
Российская Федерация

## DYNAMICS OF LIFE QUALITY INDICATORS IN PROCESS OF REHABILITATION TREATMENT IN PATIENTS WITH POSTMASTECTOMY SYNDROME AFTER COMBINED TREATMENT OF BREAST CANCER

Agranovich N. V.<sup>1</sup>, Sivolapova M. S.<sup>1, 2</sup>, Koichuev A. A.<sup>1, 2</sup>, Agranovich O. V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Stavropol State Medical University, Russian Federation

<sup>2</sup> Regional Oncology Center, Stavropol, Russian Federation

До 85 % больных раком молочной железы после радикального курса терапии страдают постмастэктомическим синдромом, значительно ухудшающим качество жизни. Цель исследования – определить особенности нарушения качества жизни с помощью методов опроса и анкетирования больных и установить закономерности его изменения в процессе восстановительного лечения. В группу исследования вошли 80 пациенток, для оценки качества жизни использовались опросники «Short Form Medical Outcomes Study» (SF-36), «Самочувствие, Активность, Настроение», шкала депрессии Гамильтона. Согласно данным опросника SF-36 достоверно положительно изменяются показатели физического и психологического компонентов здоровья, отмечено увеличение показателей объективного улучшения общего самочувствия, повышение активности и настроения по опроснику «Самочувствие, Активность, Настроение». После курса восстановительного лечения заметно улучшилось психологическое состояние пациенток: нормальные значения по шкале депрессии Гамильтона отмечены у 40 %, легкое депрессивное расстройство –