

Малафеев Иван Анатольевич, кандидат медицинских наук, заведующий хирургическим отделением;
тел.: 89648893256; e-mail: malafeev.ivan.real@mail.ru

Ильясов Раиль Хазисович, врач-хирург хирургического отделения; тел.: 89270765243; e-mail: Kard777@yandex.ru

Молчанова Юлия Робертовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской хирургии;
тел.: 89050602826; e-mail: mustafina.yulia@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4403-5275>

© Коллектив авторов, 2023
УДК 616.441-006.6:577.2163
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18058>
ISSN – 2073-813

ЭКСПРЕССИЯ miR-125b В ТКАНИ ПАПИЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Л. В. Спирина^{1, 2}, И. В. Ковалева^{1, 2}, С. Ю. Чижевская^{1, 2}, А. Б. Доспан¹,
А. В. Чебодаева¹, Е. Е. Симонова¹, И. В. Кондакова², Е. Л. Чойнзон^{1, 2}

¹ Сибирский государственный медицинский университет, Томск,
Российская Федерация

² Научно-исследовательский институт онкологии Томского национального
исследовательского медицинского центра Российской академии наук, Томск,
Российская Федерация

EXPRESSION OF miR-125b IN PAPILLARY THYROID CANCER

Spirina L. V.^{1, 2}, Kovaleva I. V.^{1, 2}, Chizhevskaya S. Yu.^{1, 2}, Dospan A. B.¹,
Chebodaeva A. V.¹, Simonova E. E.¹, Kondakova I. V.², Choinzonov E. L.^{1, 2}

¹ Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

² Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center
of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

В исследовании изучалась связь клинико-морфологических параметров папиллярного рака щитовидной железы (ПРЩЖ) с экспрессией miR-125b в ткани опухоли и с риском развития рецидива согласно шкале Американской тиреоидологической ассоциации (ATA). В исследование вошли 67 пациентов с ПРЩЖ и 36 – с доброкачественной патологией щитовидной железы. Был проведен биоинформационный анализ в базах данных HumanTargetScan (вер. 8.0) и miRTarBase (вер. 9.0). Экспрессию miR-125b исследовали с помощью метода RT ПЦР. Выявлено, что гистологический подтип опухоли, наличие мутации *BRAF* V600E, риск развития рецидивов связаны с экспрессией miR-125b. Полученные данные свидетельствуют о значительной роли miR-125b в формировании инвазивных свойств опухоли.

Ключевые слова: папиллярный рак щитовидной железы, miR-125b, инвазия опухоли, *BRAF* V600E, риск развития рецидивов

In the study investigation the association of clinical and morphological parameters of papillary thyroid cancer (PTC) with miR-125b expression in tumor tissue and the risk of recurrence according to the American Thyroid Association (ATA) scale. The study included 67 patients with PTC and 36 with benign pathology of the thyroid gland. Bioinformatic analysis was carried out in the databases HumanTargetScan (ver. 8.0) and miRTarBase (ver. 9.0). The expression level of hsa-miR-125b was measured using the real-time PCR. It was revealed that the tumor histological subtype, the *BRAF* V600E mutation, the risk of relapse is associated with the expression of miR-125b. The data obtained indicate the significant role of miR-125b in the formation of the invasive properties of PTC tumor.

Keywords: papillary thyroid cancer, hsa-miR-125b, tumor invasion, *BRAF* V600E, risk of recurrence

Для цитирования: Спирина Л. В., Ковалева И. В., Чижевская С. Ю., Доспан А. Б., Чебодаева А. В., Симонова Е. Е., Кондакова И. В., Чойнзон Е. Л. ЭКСПРЕССИЯ miR-125b В ТКАНИ ПАПИЛЛЯРНОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2023;18(3):247-251. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18058>

For citation: Spirina L. V., Kovaleva I. V., Chizhevskaya S. Yu., Dospan A. B., Chebodaeva A. V., Simonova E. E., Kondakova I. V., Choinzonov E. L. EXPRESSION OF THE miR-125b IN THE PAPILLARY THYROID CANCER. *Medical News of North Caucasus*. 2023;18(3):247-251. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18058> (In Russ.)

НИМЦ – национальный исследовательский медицинский центр
 ПРЩЖ – папиллярный рак щитовидной железы
 РЩЖ – рак щитовидной железы
 АТА – Американская тиреологическая ассоциация (American thyroid association)

miR – микроРНК
 NF-κB – транскрипционный ядерный фактор «каппа-би»
 PI3K – фосфотидил-интозитол-3-киназа
 p-AKT – фосфо-AKT
 p-mTOR – фосфо-mTOR

В настоящее время актуально изучение роли микроРНК в процессах опухолевой трансформации. Нарушение регуляции miR-125b зафиксировано при раке щитовидной железы (РЩЖ), являющемся наиболее распространённым среди эндокринных опухолей [1, 2]. Однако механизмы регуляции и предиктивная способность miR-125b в отношении РЩЖ остаются неизученными. МикроРНК являются некодирующими последовательностями РНК длиной до 22 нуклеотидов, способными регулировать до трети всех генов человека [3]. Считается, что микроРНК участвуют в регуляции важнейших клеточных функций: апоптоза, метаболизма, пролиферации и дифференцировки.

miR-125b происходит от miR-125b-1 и miR-125b-2. miR-125b-1 происходит из длинной некодирующей РНК (lncRNA)–MIR100HG (miR-100/let-7a-2/miR-125b-1, хромосома 11), а miR-125b-2 из кластера miRNA (miR-99a/let-7c/miR-125b-2, хромосома 21) [4]. Нарушение регуляции miR-125b зафиксировано при опухолях различных локализаций, где она проявляет себя в качестве онкогена или онкосупрессора [5]. На культуре анапластического РЩЖ было показано, что экзогенная miR-125b снижает экспрессию киназ PI3K, p-AKT и p-mTOR в клетках [6]. Кроме того, выявлено, что микроРНК-125b влияет на метаболизм глюкозы, изменяя пролиферативную активность опухоли [7], а также на экспрессию рецепторов ростовых факторов [8] и транскрипционных факторов (NF-κB) [9], определяя метастатический и инвазивный потенциал опухоли [10]. Выявлена связь экспрессии miR-125b с наличием мутации BRAF V600E, определяющей агрессивные свойства опухоли [11]. В работах S. Wang с соавт. [12] продемонстрирован новый механизм, с помощью которого miR-125b способна стимулировать аутофагию, воздействуя на экспрессию транскрипционного фактора Foxp3 [10, 12].

Цель исследования заключалась в изучении связи клинко-морфологических параметров ПРЩЖ с экспрессией miR-125b в ткани опухоли и с риском развития рецидива согласно шкале АТА.

Материал и методы. В исследование вошли 103 пациента с патологией щитовидной железы, получавшие лечение в клиниках НИИ онкологии Томского НИМЦ (67 больных с папиллярным раком щитовидной железы, 36 пациентов с доброкачественной патологией щитовидной железы). Со стадией T₁₋₂N₀M₀ было 27 больных, а с T₃₋₄N₀₋₁M₀ – 40. У 27 пациентов были зарегистрированы регионарные метастазы. Диагноз фолликулярного ПРЩЖ был поставлен 12 пациентам, 55 пациентам – классического РЩЖ. У 18 человек была выявлена мутация BRAF V600E. Для прогностической способности miR-125b относительно прогнозирования рецидива заболевания была использована шкала АТА. Согласно клиническим данным пациенты были распределены на группы риска развития рецидива РЩЖ следующим образом: 19 пациентов имели высокий риск, 25 больных – промежуточный, 23 – низкий.

Проведение данной работы одобрено этическим комитетом НИИ онкологии Томского НИМЦ. Все процедуры с участием пациентов проведены в соот-

ветствии с протоколом Хельсинкской декларации по правам человека. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Материалом исследования служили образцы нормальной и неизмененной ткани, которые замораживались после взятия и сохранялись при температуре –80 °С.

Биоинформационный анализ. Для исследования генов-мишеней miR-125 был проведен анализ в базах данных HumanTargetScan (вер. 8.0) и miRTarBase (вер 9.0).

Выделение ДНК. Проводили с помощью набора FFPET DNA – Extraction Kit (Биолинк, Россия). В дальнейшем выделение проводили с использованием полученной ДНК ПЦР в режиме реального времени.

Определение мутации BRAF V600E. Для определения мутации BRAF V600E использовали набор реагентов Real-time-PCR-BRAF-V600E.

Выделение микроРНК. Использовали набор для выделения суммарной РНК и микроРНК из реагента «Лира» («Биолабмикс», Россия), сочетающий методы фенол-хлороформной экстракции нуклеиновых кислот и их селективной сорбции на кремниевой мембране, где лизис образца происходит в реагенте «Лира», содержащем фенол и гуанидин тиоцианат. Качество и целостность выделенных нуклеиновых кислот были оценены с помощью капиллярного электрофореза на приборе TapeStation (Agilent Technologies, США). RIN составил от 2.2–3.3.

Обратную транскрипцию микроРНК проводили с помощью набора реагентов ОТ M-MuLV–RH. Выбранный набор представляет собой полную систему для эффективного синтеза первой цепи кДНК с мРНК или суммарной РНК матриц («Биолабмикс», Россия).

Количественная ПЦР с обратной транскрипцией в режиме реального времени. Экспрессию мРНК определяли при помощи количественной ОТ ПЦР в режиме реального времени (RT-qPCR) на амплификаторе iCycler (Bio-Rad, USA). С помощью набора ОТ m-MuLV–RH (БиоЛабмикс, Россия) со случайными гексануклеотидными праймерами проводили реакцию ОТ ПЦР для получения кДНК на матрице РНК в трёх репликах. Двухшаговая программа амплификации включала 1 цикл – 94 °С, 10 мин – предварительная денатурация; 40 циклов – 1 шаг 94 °С, 10 сек и 2 шаг 20 сек – при температуре 60 °С. Для количественной оценки уровня экспрессии микроРНК использовали метод 2–ΔΔCt. Эндогенный контроль проводили с использованием экспрессии малой ядерной РНК RNU6.

Выделение ДНК. Для выделения использовали набор FFPET DNA – Extraction Kit (Биолинк, Россия). Оценку количества выделенной ДНК проводили по ее концентрации на спектрофотометре NanoDrop-2000 (Thermo Scientific, USA). Полученная ДНК использовалась для ПЦР в режиме реального времени.

Определение мутации BRAF V600E. Использовали набор реагентов Real-time-PCR-BRAF-V600E (Биолинк, Россия), предназначенный для выявления точечной мутации GTG→GGG в 600 кодоне гена BRAF. Анализ проводили методом аллель-специфичной ПЦР в реальном времени.

Статистический анализ результатов был проведен с применением пакета программ Statistica 12.0 (StatSoft, США). Значения экспрессии генов представлены в ус-

ловных единицах экспрессии (усл. ед.) как Me (Q1; Q3). Для оценки значимых различий использовался тест Манна – Уитни. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. МикроРНК представляют собой короткие РНК, способные к посттранскрипционной регуляции экспрессии генов-мишеней путем связывания с матричной РНК в комплементарных ей сайтах. Был произведен биоинформационный поиск генов-мишеней с использованием баз данных HumanTargetScan (вер. 8.0) и miRTarBase (вер 9.0). Преимуществом выбранных для поиска баз данных является то, что при поиске мРНК-мишени учитываются все вероятные регионы взаимодействия – 5'-нетранслируемая область, кодирующие последовательности и открытые рамки считывания. Алгоритмы HumanTar-

getScan также учитывают нуклеотидную последовательность в 3'-участке микроРНК, представляющем собой дополнительный участок комплементарного взаимодействия. Общее число генов-мишеней по результатам поиска по базе HumanTargetScan, которые содержат 1038 консервативных сайтов и 452 сайта непрочного связывания, составило 931. Результат поиска целевых мРНК по базе miRTarBase продемонстрировал 1700 генов-мишеней. Из общего числа были отобраны перекрывающиеся гены-мишени, мРНК которых имеет наибольший коэффициент и количество сайтов прочного связывания с микроРНК 125b, а также кодирующие белковые продукты молекулярных факторов, наиболее значимых в процессе опухолевого роста, прогрессии и инвазии (табл. 1).

Таблица 1

Гены-мишени для miR-125b

Ген-мишень	Транскрипт	Название гена	Общее число сайтов связывания
CDH5	ENST00000341529.3	cadherin 5, type 2 (vascular endothelium)	2
MAP2K7	ENST00000397981.3	mitogen-activated protein kinase kinase 7	1
MAP3K10	ENST00000253055.3	mitogen-activated protein kinase kinase kinase 10	1
MAPK12	ENST00000395780.1	mitogen-activated protein kinase 12	1
MAP3K11	ENST00000309100.3	mitogen-activated protein kinase kinase kinase 11	1
ITGA9	ENST00000264741.5	integrin, alpha 9	1
ITGA1	ENST00000282588.6	integrin, alpha 1	1
NKIRAS2	ENST00000462043.2	NFKB inhibitor interacting Ras-like 2	1
AGGF1	ENST00000312916.7	angiogenic factor with G patch and FHA domains 1	1
PI4K2B	ENST00000264864.6	phosphatidylinositol 4-kinase type 2 beta	1
ITGA8	ENST00000378076.3	integrin, alpha 8	1
HIF1AN	ENST00000299163.6	hypoxia inducible factor 1, alpha subunit inhibitor	3
MAPK14	ENST00000229795.3	mitogen-activated protein kinase 14	1
ITGA7	ENST00000257880.7	integrin, alpha 7	1
MAP3K1	ENST00000399503.3	mitogen-activated protein kinase kinase kinase 1, E3 ubiquitin protein ligase	1
MKNK2	ENST00000591601.1	MAP kinase interacting serine/threonine kinase 2	1
MAP3K3	ENST00000361357.3	mitogen-activated protein kinase kinase kinase 3	1
ATG4D	ENST00000309469.4	autophagy related 4D, cysteine peptidase	1
MAPK8IP2	ENST00000399908.2	mitogen-activated protein kinase 8 interacting protein 2	1
MAPK10	ENST00000395169.3	mitogen-activated protein kinase 10	1
MAP3K9	ENST00000554752.2	mitogen-activated protein kinase kinase kinase 9	1

В таблице 2 приведены значения уровней экспрессии микроРНК 125b в ткани щитовидной железы у больных с опухолевой патологией. При сравнении экспрессии miR-125b в ткани опухоли при доброкачественных и злокачественных новообразованиях показано, что у пациентов с РЩЖ экспрессия микроРНК снижена в 6,75 раза.

Таблица 2

Экспрессия miR-125b в ткани опухоли больных с доброкачественными и злокачественными заболеваниями щитовидной железы

Показатель	Доброкачественные опухоли	РЩЖ
Экспрессия miR-125b, усл. ед.	6,75 (1,15; 18,38)	1 (0,19; 4,59)*

* Значимость различий – $p < 0,05$.

Известно, что роль микроРНК в регуляции онкогенных процессов многогранна. Считается, что они

могут играть роль как онкобелков, так и онкосупрессоров, определяя формирование инвазивного и метастатического потенциала [5].

В таблице 3 представлены данные о связи экспрессии изучаемой микроРНК с клинико-морфологическими параметрами опухоли. Размер опухоли и вовлеченность регионарных лимфоузлов не были связаны с экспрессией miR-125b. Однако у пациентов с наличием признаков инвазии опухоли в капсулу щитовидной железы выявлено увеличение в ткани опухоли экспрессии miR-125b в 2,36 раза по сравнению с пациентами без признаков инвазии.

Выявлено, что гистологический подтип РЩЖ связан с экспрессией miR-125b. Так, при фолликулярном подтипе отмечалось снижение экспрессии изучаемого показателя в 37,0 раз по сравнению с опухолями с классическим подтипом. При этом в опухоли с наличием мутации BRAF V600E показано значительное снижение уровней miR-125b – в 12,67 раза по сравнению с опухолями без данной мутации.

Таблица 3

Связь экспрессии miR-125b с клинико-морфологическими параметрами опухоли и стратификацией риска развития рецидива по шкале АТА

Параметр	Экспрессия miR-125b	
Размер опухоли	T ₁₋₂ N ₀ M ₀	1,15 (0,07; 10,56)
	T ₃₋₄ N ₀₋₁ M ₀	1 (0,62; 3,03)
Наличие регионарных метастазов	T ₁₋₂ N ₀ M ₀	1,07 (0,14; 4,59)
	T ₃₋₄ N ₁ M ₀	0,81 (0,19; 18,38)
Инвазия	нет	1 (0,14; 3,03)
	есть	2,63 (0,19; 24,25)*
Подтип папиллярного рака	Классический подтип	1,11 (0,33; 10,56)
	Фолликулярный подтип	0,03 (0; 0,14)***
Наличие мутации BRAF V600E	Нет мутации	2,66 (0,87; 32)
	BRAF V600E	0,21 (0,01; 0,66)**
Стратификация риска по шкале АТА после проведенного лечения	Низкий риск	0,11 (0,02; 1,24)
	Промежуточный риск	11,78 (2,39; 28,13)#
	Высокий риск	1 (0,62; 1,52)

Примечание: * – значимость различий по сравнению с наличием признаков инвазии опухоли в капсулу щитовидной железы; ** – значимость различий по сравнению с фолликулярным подтипом ПРЩЖ; *** – значимость различий по сравнению с пациентами с наличием мутации BRAF V600E; # – значимость различий по сравнению со случаями с низким риском развития рецидивов после проведенного лечения; во всех случаях $p < 0,05$.

Для оценки вклада показателя в предсказание развития рецидивов заболевания было проведено исследование экспрессии miR-125b в ткани опухоли пациентов, разделенных на группы согласно критериям АТА. В группе с промежуточным риском рецидива значительно повышена экспрессия miR-125b, больше в 107,09 и 11,78 раза по сравнению с низким и высоким риском развития рецидива соответственно (табл. 3).

В настоящее время широко обсуждается применение микроРНК для диагностики опухолевых заболеваний человека, а также для раннего выявления рецидивов заболевания после лечения. Выявлены разнонаправленные изменения экспрессии miR-125b в тканях опухолей щитовидной железы в зависимости от природы опухоли и гистологического подтипа рака.

Литература/References

- Jiang S., Huang Y., Li Y., Gu Q., Jiang C. [et al.]. Silencing FOXp2 reverses vemurafenib resistance in BRAF V600E mutant papillary thyroid cancer and melanoma cells. *Endocrine*. 2023;79(1):86-97. <https://doi.org/10.1007/s12020-022-03180-y>
- Kuo C. Y., Jhuang J. Y., Huang W. C., Cheng S. P. Aberrant Expression of Thymosin Beta-4 Correlates With Advanced Disease and BRAF V600E Mutation in Thyroid Cancer. *J. Histochem. Cytochem.* 2022;70(10):707-716. <https://doi.org/10.1369/00221554221138370>
- Bartel D. P. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell*. 2004;116(2):281-297. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(04\)00045-5](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(04)00045-5)
- Maqbool R., Ul Hussain M. MicroRNAs and human diseases: diagnostic and therapeutic potential. *Cell. Tissue Res.* 2014;358(1):1-15. <https://doi.org/10.1007/s00441-013-1787-3>
- Peng B., Theng P. Y., Le M. T. N. Essential functions of miR-125b in cancer. *Cell. Prolif.* 2021;54(2):e12913. <https://doi.org/10.1111/cpr.12913>
- Bu Q., You F., Pan G., Yuan Q., Cui T. [et al.]. MiR-125b inhibits anaplastic thyroid cancer cell migration and in-

Данные свидетельствуют о вовлеченности микроРНК в регуляцию процессов онкогенеза. Сниженная экспрессия показателя была выявлена в общей группе пациентов с ПРЩЖ, при этом классический подтип опухоли был связан с ростом данного показателя.

Известно, что опухолевая инвазия является неблагоприятным признаком заболевания, что связано с изменением внутриклеточной сигнализации, транскрипции, экспрессии факторов роста [6, 7]. Перечисленные изменения способствуют формированию агрессивного фенотипа злокачественного новообразования.

Кроме того, отмечалась связь высокой экспрессии показателя с наличием мутации BRAF V600E, что было исследовано на культуре меланом в эксперименте [13]. В проведенном исследовании была показана ассоциация между мутацией и экспрессией miR-125b.

Вероятно, инвазивный потенциал опухоли может быть связан с активацией аутофагии, способной модулировать состояние трансформированной клетки [10, 12]. Активация «самопереваривания клетки» играет значимую роль в развитии опухоли щитовидной железы, в том числе связана с эффективностью проведенного лечения. Выявлено, что экспрессией микроРНК различается в зависимости от риска развития рецидивов согласно критериям АТА. Максимальные значения показателя были зафиксированы для больных с промежуточным риском, что, вероятно, имеет решающее значение, так как опухоли с промежуточным риском относительно развития рецидивов заболевания могут иметь биологические особенности, связанные с агрессивным фенотипом. В ранее представленных данных было отмечено повышение содержания белка LC3B, белка аутофагосом в данной группе пациентов [14, 15].

Заключение. Проведенное исследование позволило выявить особенности изменения экспрессии miR-125b в ткани ПРЩЖ, связанные с биологическими особенностями опухоли. Высокий уровень экспрессии miR-125b наблюдался при классическом подтипе опухоли, при инвазии опухоли в капсулу щитовидной железы, а также при наличии мутации BRAF V600E, что характерно для лиц с промежуточным риском развития рецидивов после перенесенного заболевания. Представленные данные свидетельствуют о важной роли микроРНК в формировании инвазивных свойств опухоли. Несомненно, изучение miR-125b в контексте прогноза ПРЩЖ необходимо для понимания причин прогрессирования заболевания.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

- vasion by targeting PIK3CD. *Biomed. Pharmacother.* 2017;88:443-448. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.11.090>
- Zhang G., Zhou S., Yang Q., Liu F. MicroRNA-125b reduces glucose uptake in papillary thyroid carcinoma cells. *Oncol. Lett.* 2020;20(3):2806-2810. <https://doi.org/10.3892/ol.2020.11832>
- Lowery A. J., Miller N., McNeill R. E., Kerin M. J. MicroRNAs as prognostic indicators and therapeutic targets: potential effect on breast cancer management. *Clin. Cancer Res.* 2008;14(2):360-365. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-0992>
- Murphy A. J., Guyre P. M., Pioli P. A. Estradiol suppresses NF-kappa B activation through coordinated regulation of let-7a and miR-125b in primary human macrophages. *J. Immunol.* 2010;184(9):5029-5037. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0903463>
- Ghafouri-Fard S., Shirvani-Farsani Z., Taheri M. The role of microRNAs in the pathogenesis of thyroid cancer. *Non-coding RNA Res.* 2020;5(3):88-98. <https://doi.org/10.1016/j.ncrna.2020.06.001>
- Ковалева И. В., Спирина Л. В., Чижевская С. Ю., Кондакова И. В., Чойнзона Е. Л. Экспрессия и содержание

- белка LC3B в ткани папиллярного рака щитовидной железы, связь с клинико-морфологическими параметрами заболевания. *Вопросы онкологии*. 2022;68(4):439-444. [Kovaleva I. V., Spirina L. V., Chizhevskaya S. Yu., Kondakova I. V., Chojnzonov E. L. Expression and content of LC3B protein in papillary thyroid cancer tissue, relationship with clinical and morphological parameters of the tumor. *Voprosy Oncologii. – Problems in Oncology*. 2022;68(4):439-444. (In Russ.)].
<https://doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-4-439-444>
12. Wang S., Wu J., Ren J., Vlantis A. C., Li M. Y. [et al.]. MicroRNA-125b Interacts with Foxp3 to Induce Autophagy in Thyroid Cancer. *Mol. Ther.* 2018;26(9):2295-2303.
<https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2018.06.015>
13. Mandell M. A., Saha B., Thompson T. A. The Tripartite Nexus: Autophagy, Cancer, and Tripartite Motif-Containing Protein Family Members. *Front. Pharmacol.* 2020;11:308.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00308>
14. Sánchez-Sendra B., González-Muñoz J. F., Pérez-Deben S., Monteagudo C. The Prognostic Value of miR-125b, miR-200c and miR-205 in Primary Cutaneous Malignant Melanoma Is Independent of BRAF Mutational Status. *Cancers (Basel)*. 2022;14(6):1532.
<https://doi.org/10.3390/cancers14061532>
15. Спирина Л. В., Чижевская С. Ю., Кондакова И. В. Экспрессия транскрипционных, ростовых факторов и компонентов АКТ/m-TOR сигнального пути в ткани папиллярного рака щитовидной железы. *Проблемы Эндокринологии*. 2018;64(4):208-215. [Spirina L. V., Chizhevskaya S. Yu., Kondakova I. V. Expression of transcription and growth factors and the AKT/m-TOR signaling pathway components in papillary thyroid cancer. *Problemy Endocrinologii. – Problems of Endocrinology*. 2018;64(4):208-215. (In Russ.)].
<https://doi.org/10.14341/probl9310>

Поступила 22.02.2023

Сведения об авторах:

Спирина Людмила Викторовна, ведущий научный сотрудник НИИ онкологии;

тел.: (3822)282676; e-mail: spirinalv@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5269-736X>

Ковалева Ирина Владимировна, аспирант лаборатории биохимии опухолей;

тел.: (3822)282697; e-mail: irina.kovalyova.kovaleva@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2964-9041>

Чижевская Светлана Юрьевна, ведущий научный сотрудник;

тел.: (3822)418062; e-mail: sch@oncology.tomsk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5269-736X>

Доспан Азияна Буяновна, студентка; тел.: 89994851023; e-mail: aziyanadospan99@mail.ru

Чебодаева Анастасия Владимировна, студентка; тел.: 89832380450; e-mail: cheb.nastya98@yandex.ru

Симонова Екатерина Евгеньевна, студентка; тел.: 89528930321; e-mail: kat.simonova2001@gmail.com

Кондакова Ирина Викторовна, заведующая лабораторией биохимии опухолей;

тел.: (3822)512529; e-mail: kondakova@oncology.tomsk.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0907-4615>

Чойнзон Евгений Лхамцэренович, директор; тел.: (3822)511039; e-mail: choynzonov@tnimc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3651-0665>

© Коллектив авторов, 2023

УДК 616.36-092:577.15

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2023.18059>

ISSN – 2073-8137

СИСТЕМА МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ ПЕЧЕНИ

П. В. Корой, Т. Р. Дудов, А. В. Ягода

Ставропольский государственный медицинский университет,
Российская Федерация

MATRIX METALLOPROTEINASES SYSTEM IN THE CHRONIC LIVER DISEASES

Koroy P. V., Dudov T. R., Yagoda A. V.

Stavropol State Medical University, Russian Federation

В исследовании изучалась взаимосвязь компонентов системы матриксных металлопротеиназ (ММП) с особенностями течения хронических заболеваний печени (ХЗП). В исследование включено 240 больных ХЗП вирусной или алкогольной этиологии в возрасте от 18 до 64 лет. Хронический гепатит (ХГ) выявлен у 81 пациента, цирроз печени (ЦП) диагностирован в 159 случаях. 72 практически здоровых человека составили группу контроля. Определяли содержание в крови ММП-1, ММП-9 и тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ-1 (ТИМП-1), рассчитывали соотношение ТИМП-1/ММП-1, ТИМП-1/ММП-9. При ХЗП наблюдалось увеличение содержания ММП-1 и ТИМП-1 в крови, соотношения ТИМП-1/ММП-9 и снижение ММП-9 и ТИМП-1/ММП-1. У пациентов с циррозом печени показатели ТИМП-1, ТИМП-1/ММП-1, ТИМП-1/ММП-9 были выше, а ММП-9 – ниже, чем в случаях хронического гепатита. Риск обнаружения цирроза при патологии печени увеличивался в 5 раз при уровнях ТИМП-1 выше 547 нг/мл, в 2 раза – при величинах ММП-1 менее 15,2 нг/мл, ММП-9 ниже 154 нг/мл, ТИМП-1/ММП-1 более 36,5 у.е. и в 3 раза – при показателях ТИМП-1/ММП-9 выше 4,4 у.е. Дисбаланс в системе матриксных металлопротеиназ ассо-