

# Молекулярные особенности предопухолевой патологии молочных желез

И.В.Высоцкая<sup>✉1</sup>, В.П.Летягин<sup>2</sup>, Е.М.Погодина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 1;

<sup>2</sup>ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина» Минздрава России. 115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 23

✉vysotskaya.irina@mail.ru

Статья посвящена клиническому и прогностическому значению уровней маркеров, традиционно определяемых при раке молочной железы, в когортах пациенток с доброкачественными заболеваниями молочных желез. Анализируются следующие параметры: рецепторы к стероидным гормонам, пролиферативная активность, микро-РНК, экспрессия циклооксигеназы 2-го типа, E-кадгерина, амплификация генов c-erb-B2 и TP53. Определяются наиболее значимые из них при различных доброкачественных заболеваниях, а также наиболее типичные изменения, встречающиеся при диффузной дисгормональной дисплазии, фиброаденомах и атипичных гиперплазиях.

**Ключевые слова:** молочная железа, диффузная дисгормональная дисплазия, опухолевые маркеры, рецепторы к стероидным гормонам, пролиферативная активность, микро-РНК, экспрессия циклооксигеназы 2-го типа, экспрессия E-кадгерина, амплификация генов c-erb-B2 и TP53.

**Для цитирования:** Высоцкая И.В., Летягин В.П., Погодина Е.М. Молекулярные особенности предопухолевой патологии молочных желез. Современная Онкология. 2017; 19 (1): 5–8.

## Review

## Molecular characteristics of premalignant breast lesions

I.V.Vysotskaya<sup>✉1</sup>, V.P.Letyagin<sup>2</sup>, E.M.Pogodina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia d. 8, str. 1;

<sup>2</sup>N.N.Blokhin Russian Cancer Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 23

✉vysotskaya.irina@mail.ru

### Abstract

The article is devoted to clinical and prognostic significance of the levels of markers, traditionally defined in breast cancer in the cohort of patients with benign breast diseases. The following parameters are analyzed: steroid hormone receptors, the proliferative activity of the micro-RNA, the expression of COX-2, E-cadherin gene amplification of c-erb-B2 and TP53. Identify the most important of them in various benign diseases and akzhe most typical changes that occur in diffuse dys hormonal dysplasia, fibroadenomas and atypical hyperplasia.

**Key words:** breast, diffuse dys hormonal dysplasia, tumor markers, receptors for steroid hormones, proliferative activity, micro-RNA, the expression of COX-2, the expression of E-cadherin, gene amplification of the c-erb-B2 and TP53.

**For citation:** Vysotskaya I.V., Letyagin V.P., Pogodina E.M. Molecular characteristics of premalignant breast lesions. Journal of Modern Oncology. 2017; 19 (1): 5–8.

Внедрение популяционного маммографического скрининга рака молочной железы (РМЖ) в ряде стран мира привело к активному выявлению не только ранних стадий заболевания, но и различных предопухолевых состояний [1, 2]. Биологическая и прогностическая роль предопухолевой патологии, а именно ее пролиферативных форм, заключается в риске возникновения инвазивной карциномы, что требует более агрессивной лечебной стратегии (хирургического лечения или превентивной терапии). Все это ставит на повестку дня вопрос о необходимости поиска молекулярно-биологических маркеров, обладающих предикторным и прогностическим значением для широкого круга пациенток с предопухолевыми заболеваниями молочных желез (МЖ).

Выделяют несколько механизмов активации пролиферативной активности эпителиальных клеток при предопухолевых состояниях МЖ. Так, первый механизм активации связан с воспалительными цитокинами (интерлейкин-1, фактор некроза опухоли – ФНО), которые активизируют

ядерный фактор транскрипции, определяющий активное клеточное деление. Постоянная низкодозовая продукция ФНО стимулирует активность циклооксигеназы 2-го типа (ЦОГ-2) – основного фермента биосинтеза простагландина E<sub>2</sub>, которые в свою очередь поддерживают высокую экспрессию EGF, KGF, VEGF, IGF, стимулируя клеточное деление.

Другой механизм стимуляции пролиферации эпителия осуществляется многочисленными факторами роста (EGF, FGF, VEGF, IGF).

Третий путь стимуляции пролиферации является наиболее изученным: взаимодействие стероидных гормонов с соответствующими рецепторами приводит к активации транскрипции с дальнейшим увеличением пролиферативной активности [3]. Клетки нормального эпителия МЖ экспрессируют рецепторы эстрогенов α- (ERα) и β-типов (ERβ) в различных соотношениях: α-типа в 7–10%, а β-типа – в 80–85%, причем колебания уровня ERα зависят от фазы менструального цикла. В опухолевых клетках экспрессия ERα увеличивается в несколько раз, а содержание ERβ уменьшается по

сравнению с нормальной тканью, причем степень снижения уровня экспрессии ERβ зависит от степени пролиферации и дифференцировки трансформированной ткани и обратно пропорциональна уровню маркера пролиферации Ki-67 [4, 5].

Экспрессия рецепторов стероидных гормонов является важным прогностическим фактором при РМЖ, в том числе и при микрокарциномах [6]. Однако данные о значении рецепторов стероидных гормонов при гормональных дисплазиях достаточно противоречивы. Так, хорошо известно, что одной из наиболее частых причин дисгормональной дисплазии МЖ является дефицит прогестерона на фоне гиперэстрогемии. Дефицит прогестерона или нарушение функции 17β-гидроксистероиддегидрогеназы 2-го типа приводит к локальной гиперэстрогемии, как важного пускового механизма канцерогенеза.

В исследовании Y.Sasaki и соавт. (2010 г.) авторами проанализирована тканевая концентрация эстрадиола и активность стероидных ферментов у 82 пациенток с различной предопухоловой патологией. В качестве группы сравнения активность гормонов изучена при раке *in situ* и в нормальной ткани МЖ. Авторами убедительно показано, что тканевая концентрация эстрадиола, уровни экспрессии эстрогенов и прогестерона, а также активность ряда стероидных ферментов (ароматазы, стероидсульфатазы и 17β-гидроксистероиддегидрогеназы) при предопухоловой патологии выше, чем в нормальной ткани МЖ. В противоположность этому активность эстроген-сульфотрансферазы при доброкачественных заболеваниях снижается. Важно, что данные закономерности не зависят от гистологического варианта доброкачественного процесса [3].

Одной из причин снижения экспрессии ERβ в опухолях является метилирование CpG сайтов промоторного участка гена, и, как следствие, его супрессия. Увеличение количества метилированных сайтов встречается и при предопухоловых состояниях, обуславливая тем самым неблагоприятный клинический прогноз у данных пациенток [7, 8].

Однако есть ряд работ, в которых авторы отметили значимое увеличение экспрессии рецепторов прогестерона при доброкачественных новообразованиях МЖ [9–11]. В работе И.М.Лукавенко и соавт. изучена экспрессия рецепторов эстрогена, прогестерона и маммаглобина при предопухоловой патологии МЖ. Авторами показано, что слабая экспрессия рецепторов эстрогенов на фоне выраженной экспрессии маммаглобина характерна для пациенток постменопаузального возраста с кистозной трансформацией МЖ и наличием отягощенного семейного анамнеза. Показатели экспрессии рецепторов прогестерона оказались значительно выше уровня экспрессии рецепторов эстрогенов во всех клинических случаях [9]. О преобладании экспрессии рецепторов прогестерона в фиброаденомах свидетельствуют и работы Н. Yu и L. Diaz [10, 11].

И.Ю.Коган в своем обзоре, посвященном новым подходам к диагностике и патогенетической терапии фиброно-кистозной болезни, отмечает, что при пролиферативных формах мастопатии доминируют очаговые пролифераты с высоким содержанием рецепторов эстрогенов, особенно при атипических гиперплазиях. Содержание белка Mcl-1 при пролиферативных формах без атипии в 7 раз ниже, чем при непролиферативном варианте. Проллиферативные формы дисгормональной дисплазии отличаются усилением экспрессии эндотелиального трансмембранного гликопротеида (CD-31 или молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа, PECAM-1), который является ранним маркером опухолевого ангиогенеза. Этот маркер, по данным автора, коррелирует с уровнем Ki-67 [12].

Согласно существующим теориям канцерогенез может осуществляться двумя путями. Так называемый путь «де novo», на фоне неизменных тканевых структур, и «на фоне», когда инициальный этап происходит при наличии фоновых изменений. Онкогенные мутации играют ключевую роль в запуске этого процесса. При этом большинство мутаций, способных инициировать канцерогенез, затрагивают гены, отвечающие за контроль клеточного деления, роста и дифференцировки. Логично предположить, что в случаях

предопухоловых изменений, к которым относится дисгормональная дисплазия, могли бы присутствовать те же генетические маркеры, которые характерны для злокачественной трансформации (пролиферации и апоптоза).

Одним из перспективных биологических маркеров для пациенток с предопухоловой патологией является ядерный белок p53. При отсутствии повреждений генетического аппарата клетки белок p53 находится в неактивном состоянии; при повреждении ДНК возникает активация протеина, которая приводит к аресту клеточного цикла, что позволяет клетке восстановить нормальную ДНК и предотвратить появление мутаций. В случае если повреждение ДНК значительно и не подлежит восстановлению, экспрессия ядерного белка p53 приводит к апоптозу клетки [13, 14]. Прогностическое значение экспрессии ядерного белка p53 показано при раннем РМЖ, что открывает перспективу его определения и при предопухоловых новообразованиях.

Еще в 1990 г. J.Vártek и соавт. показали, что гиперэкспрессия p53 не было отмечено ни в одном образце нормальной ткани или в случаях с предопухоловой патологией, в то время как при РМЖ уровень гиперэкспрессии p53 достигал 50%, на основании чего авторами предположено, что ядерный протеин p53 связан с малигнизацией [16].

М. Younes и соавт. при изучении образцов опухоли у 248 пациенток с предопухоловой патологией и 23 женщин с РМЖ получили следующие данные: гиперэкспрессия p53 отмечалась в 7 (30%) из 23 случаев рака и в 39 (16%) из 248 случаев предопухоловых заболеваний. При длительном мониторинге за 48 пациентками с предопухоловой патологией было выявлено, что при наличии экспрессии p53 рак развился в 12% случаев, в то время как при отсутствии экспрессии p53 – в 7%. По мнению авторов, p53 не может быть эксклюзивным предиктором возникновения рака и не может быть маркером повышенного риска развития злокачественного заболевания [17].

В крупном исследовании T.Rohan и соавт. было изучено влияние экспрессии p53 и гиперэкспрессии c-erb-B2 при предопухоловых заболеваниях на риск развития РМЖ. Материалом к исследованию послужили данные о 4888 пациентках, включенных в программу National Breast Screening Study (NBSS) с предопухоловой патологией МЖ, без отягощенного семейного анамнеза. В результате авторы констатировали несколько фактов: накопление p53, но не гиперэкспрессия c-erb-B2 ассоциировалась с увеличением риска развития рака в группе женщин с предопухоловой патологией. Максимальное неблагоприятное прогностическое значение (многократное увеличение риска развития РМЖ) отмечено для женщин с наличием мутации во 2- и 11-м экзонах гена TP53 [18].

При анализе амплификаций генов c-myc, int-2/FGF3, и c-erb-B2/neu у 50 пациенток с доброкачественными заболеваниями МЖ, R.Lidereau и соавт. не получили данных об амплификации изучаемых параметров ни в одном из 50 случаев предопухоловых заболеваний [19].

Благодаря применению современных иммуногистохимических методик, в частности, с использованием моноклональных антител, удалось обнаружить самые незначительные антигенные различия между клетками (в одну детерминанту) и дать их количественную оценку. На основании полученных результатов антигены опухолевых клеток могут быть разделены на четыре группы:

- секреторные антигены;
- антигены экспрессии онкогенов;
- антигены промежуточных миофиламентов (виментин, десмин, цитокератин (прекератин), белок нейрофиламентов, белок глиальных филаментов);
- дифференцировочные антигены клеточной мембраны;

Экспрессия цитокератинов 5/6 типа изучена в ряде работ при предопухоловой патологии, карциномах *in situ* и инвазивном раке. В исследовании K.Akhtar и соавт. реакция с высокомолекулярными цитокератинами 5/6 значимо различается у пациенток с неинвазивными опухолями и у больных с доброкачественными новообразованиями, предполагая позитивность реакции при предопухоловых новообразованиях, как свойство базальных клеток [20]. Таким образом,

цитокератины 5/6 типа являются маркерами гистогенетической принадлежности, которые могут использоваться в дифференциальной диагностике ряда заболеваний МЖ, а при раке выделять определенный подтип болезни.

Однако наиболее важными патоморфологическими факторами риска развития РМЖ являются степень и характер пролиферации эпителия (типичная и атипичная гиперплазия). В работе L.Hartmann и соавт. обсуждалось совокупное число случаев РМЖ после постановки диагноза атипичной гиперплазии у 698 женщин за период наблюдения 1967–2001 гг. Авторами отмечено, что при наличии более 3 фокусов атипичии заболевание развилось в 47% случаев, а при наличии 1 фокуса – только в 25% наблюдений. Таким образом, атипичная гиперплазия является важным маркером увеличения риска развития РМЖ [21].

В настоящее время представлены основные морфо-молекулярные маркеры атипичных состояний [21, 22]:

- Рецепторопозитивность, которая определяется как процент положительных клеток и как интенсивность окраски, которая выше при протоковом поражении ( $p < 0,001$ ). Рецепторопозитивность характерна для 97% случаев протоковой атипической гиперплазии и для 88% случаев дольковой атипической гиперплазии.
- Редкость иммуногистохимической экспрессии c-erb-B2, в отличие от протокового рака in situ с высокой степенью клеточной атипичии.
- Увеличение уровня экспрессии циклина D1 описывается в 27–57% наблюдений атипической протоковой гиперплазии.
- Ядерное накопление p53 в атипичной протоковой гиперплазии и протоковом раке in situ низкой степени клеточной атипичии отсутствует.
- Почти 90% случаев атипичной протоковой гиперплазии дают негативную реакцию с антителами к высокомолекулярным цитокератинам. Это важный признак в дифференциальной диагностике атипичной и обычной протоковой гиперплазии МЖ.
- В 50% наблюдений атипичной протоковой гиперплазии обнаруживается потеря гетерозиготности одной и более хромосом, аналогично инвазивному протоковому РМЖ [21, 22].

В когорте из 231 случая атипичных гиперплазий D.Visscher и соавт. изучали гиперэкспрессию ЦОГ-2. Оказалось, что при отсутствии гиперэкспрессии (0–1+) риск развития РМЖ составляет 13%, тогда как в случае наличия гиперэкспрессии (3+) возрастает до 25% [23].

Еще одним характерным признаком атипической гиперплазии являются амплификация центросом фибробластов, которая отмечается в 88% случаев; при непролиферативных состояниях данный параметр отрицателен [24]. Снижение E-кадгерина наблюдается при дольковой форме атипичной

гиперплазии, дольковым раке in situ и инфильтративном дольковом раке.

Знаменательным событием 1-го десятилетия XXI в. явилось открытие принципиально нового класса биологически активных молекул – микро-РНК (MiR), представляющих собой «глобальных переключателей» генома, регулирующих множественные метаболические пути и образование белковых продуктов.

Уровни некоторых микро-РНК изучены при доброкачественной патологии. По данным J.Chan, экспрессия MiR-21 вызывает блокирование генов, связанных с апоптозом [25]. MiR-221/222 относят к онкогенным микро-РНК, сверхэкспрессия которых в разных типах опухолей приводит к усилению клеточной пролиферации, ингибированию апоптоза, индукции ангиогенеза. Подавление и низкий уровень экспрессии MiR-221/222 в опухолях МЖ коррелирует с положительным статусом эстрогенных рецепторов и более благоприятным прогнозом заболевания [26, 27].

Активность MiR-155 необходима для поддержания нормального функционирования клеток; увеличение экспрессии данной микро-РНК отмечено в аутоиммунных заболеваниях, также как и при различных типах рака [28]. Кроме того, MiR-155 ассоциируется с эстроген-позитивным статусом опухоли и потенциально может служить диагностическим маркером [29].

По данным ряда авторов, микро-РНК MiR-205 индуцирует апоптоз и тормозит рост и инвазию клеток опухоли, а также является супрессором онкогенеза [30, 31].

В работе В.И.Козлова были изучены уровни некоторых микро-РНК у 25 пациенток с диагнозом «фиброаденома МЖ»; средний возраст больных составил  $29 \pm 3,2$  года. В образцах опухолевой ткани данных пациенток после удаления изучены уровни MiR-21, MiR-155, MiR-221, MiR-222 и MiR-205. Автором отмечено, что в фиброаденомах наблюдается десятикратное увеличение микро-РНК, индуцирующее апоптоз и клеточный рост [32].

Подытоживая, хотелось бы закончить обзор словами академика В.Ф.Семиглазова: «Проблема диагностики пролиферативных форм фиброзно-кистозной мастопатии и минимального РМЖ остается нерешенной, поскольку в настоящее время показания для инвазивных методов диагностики пролиферативных процессов ориентированы исключительно на очаговые образования, выявляемые при комплексной клинической и рентгено-эхографической оценке состояния МЖ» [1]. В то же время известно, что до 56% случаев атипической гиперплазии МЖ протекает без формирования очагового образования, определяемого пальпаторно или рентгенологически. И это еще раз свидетельствует о необходимости поиска достоверных молекулярных маркеров прогрессии предопухолевых заболеваний в неопластическом процессе.

## Литература/References

1. Семиглазов В.Ф. Скрининг рака молочной железы. Практическая онкология. 2005; 11 (2): 60–5. / Semiglazov V.F. *Skrining raka molochnoj zhelezy. Prakticheskaja onkologija*. 2005; 11 (2): 60–5. [in Russian]
2. Колядина И.В., Поддубная И.В., Комов Д.В. Скрининг рака молочной железы: мировой опыт и перспективы (обзор). Рос. онкол. журн. 2015; 1: 42–6. / Koljadina I.V., Poddubnaja I.V., Komov D.V. *Skrining raka molochnoj zhelezy: mirovoj opyt i perspektivy (obzor)*. Ros. onkol. zhurn. 2015; 1: 42–6. [in Russian]
3. Sasaki Y, Takagi K, Akasbira J-I et al. Immunolocalisation or estrogen-producing and metabolizing enzymes in benign breast disease: comparison with normal breast and breast carcinoma. JCA 2010. *Cancer Sci* 2010; 101: 2286–92.
4. Cheng et al. Differential regulation of estrogen receptor (ER) alpha and ERbeta in primate mammary gland. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 435–44.
5. Gruvberger-Saal et al. Estrogen receptor beta expression is associated with tamoxifen response in ERalpha-negative breast carcinoma. *Clin. Cancer Res* 2007; 13: 1987–94.
6. Колядина И.В., Поддубная И.В., Франк Г.А. и др. Прогностическое значение рецепторного статуса опухоли при раннем раке молочной железы. *Соврем. технологии в медицине*. 2012; 4: 48–53. / Koljadina I.V., Poddubnaja I.V., Frank G.A. i dr. *Prognosticheskoe znachenie receptornogo statusa opuboli pri rannem rake molochnoj zhelezy*. *Sovrem. tehnologii v medicine*. 2012; 4: 48–53. [in Russian]
7. Stettner et al. The relevance of estrogen receptor- expression to the antiproliferative effects. *Mol Cancer Ther* 2007; 6 (10): 2626–33.
8. Zhao et al. Regulation of estrogen receptor signaling in breast carcinogenesis and breast cancer therapy. *Cell Mol Life Sci* 2014; 71 (8): 1549.
9. Лукавенко И.М., Андрищенко В.В., Кононенко Н.Г. Клиническое значение экспрессии рецепторов эстрогена, прогестерона и маммаглобина при предопухолевой патологии молочных желез в практике хирурга-маммолога. *Журн. клин. та експерим. мед. дослідж.* 2013; 1: 51–4. / Lukavenko I.M., Andriushchenko V.V., Kononenko N.G. *Klinicheskoe znachenie jekspressii receptorov jestrogena, progesterona i mammaglobina pri predopubolevoj patologii molochnyh zhelez v praktike hirurga-mammologa*. *Zhurn. klin. ta eksperim. med. doslidzh.* 2013; 1: 51–4. [in Russian]

10. Yu H. Estrogen-receptor status patients with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1996; 40: 171–8.
11. Diaz LK, Sabin A, Sneige N. Progesterone receptors and estrogen receptor alpha expression in normal breast tissue and fibroadenomas. *Ann Diagn Patol* 2004; 8: 23–7.
12. Коган И.Ю. Мастопатия, новые подходы к диагностике и патогенетической терапии. *Акушерство и женские болезни*. 2010; 1: 66–9. / Kogan IYu. Mastopatiya, novye podbody k diagnostike i patogeneticheskoj terapii. *Akusherstvo i zbnskie bolezni*. 2010; 1: 66–9. [in Russian]
13. Колядина И.В., Поддубная И.В., С.Н. van de Velde и др. Прогностическое значение экспрессии p53 у больных раком молочной железы I стадии. *Современная онкология*. 2013; 15 (2): 17–21. / Koljadina IV, Poddubnaja IV, S.N. van de Velde i dr. Prognosticheskoe znachenie jekspressii r53 u bol'nyh rakom molochnoj zbelezy I stadii. *Journal of Modern Oncology*. 2013; 15 (2): 17–21. [in Russian]
14. Колядина И.В. Автореф. дис. ... док-ра мед. наук. М., 2015; с. 164–9. / Koljadina IV. Autoref. dis. ... dok-ra med. nauk. M., 2015; s. 164–9. [in Russian]
15. Schmitt FC, Leal C, Lopes C. p53 protein expression and nuclear DNA content in breast intra ductal proliferations. *J Patbol* 1995 Jul; 176 (3): 233–41.
16. Bartek J, Bartkova J, Vojtesek B et al. Patterns of expression of the p53 tumour suppressor in human breast tissues and tumours in situ and in vitro. *Int J of Cancer* 1990; 46 (5): 839–44.
17. Younes M, Lebovitz RM, Bommer KE et al. p53 accumulation in benign breast biopsy specimens. *Hum Patbol* 1995; 26 (2): 155–8.
18. Roban TE, Hartwick W, Miller AB, Kandel RA. Immunohistochemical Detection of c-erbB-2 and p53 in Benign Breast Disease and Breast Cancer Risk. *J National Cancer Institute* 1998 September 2; 90 (17).
19. Lidereau R, Collin F, Arnal M et al. Benign Breast Disease: Absence of Genetic Alterations at Several Loci Implicated in Breast Cancer Malignancy. *Clin Cancer Res* 15.
20. Akhtar K, Bharduaj S, Naim M et al. Diagnostic Value of Cytokeratin 5 and Cytokeratin 6 in Benign and Malignant Lesions of Breast. *Annals of Pathology and Laboratory Medicine* 2015; 2 (4): 403–10.
21. Hartmann LC et al. *N Engl J Med* 2015; 372: 78–89.
22. Tjoe JA, Neitzel G, Singh M et al. Does expression of estrogen receptor, progesterone receptor, and HER2 in atypical breast lesions predict a subsequent clinically significant event? *J Clin Oncol* 2014; 32 (Suppl 26; abstr 34).
23. Visscher DW et al. Association between cyclooxygenase-2 expression in atypical hyperplasia and risk of breast cancer. *JNCI* 2008; 100 (6): 421–7.
24. Lingle W, Negron V, Bruzek A, Hartmann L. Centrosome Amplification is Greatest in Benign Breast Lesions Associated with an Increase in Risk of Cancer. Poster presentation: San Antonio Breast Cancer Symposium, Annual Meeting, December 16, 2006. San Antonio, 2006.
25. Chan JA, Krichevsky AM, Kosik KS. MicroRNA-21 is an antiapoptotic factor in human glioblastoma cells. *Cancer Res* 2005; 65: 6029–33.
26. Zhao J-J, Lin J, Yang H et al. MicroRNA-221/222 negatively regulates estrogen receptor-alpha and is associated with tamoxifen resistance in breast cancer. *J Biol Chem* 2008; 283: 31079–86.
27. Stinson S, Lackner MR, Adai AT et al. TRPS1 targeting by miR-221/222 promotes the epithelial-to-mesenchymal transition in breast cancer. *Sci Signal* 2011; 4 (177): 41.
28. Medina PP, Slack FJ. MicroRNAs and cancer: an overview. *Cell Cycle* 2008; 7: 2485–92.
29. Tili E, Michaille J-J, Wernicke D et al. Mutator activity induced by microRNA-155 (miR-155) links inflammation and cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011 Mar 22; 108 (12): 4908–13. DOI: 10.1073/pnas.1101795108
30. Wu H, Zhu S, Mo YY. Suppression of cell growth and invasion by miR-205 in breast cancer. *Cell Res* 2009; 19 (4): 439–48.
31. Jazbutyte V, Thum T. MicroRNA-21: from cancer to cardiovascular disease. *Curr Drug Targets* 2010; 11: 926–35.
32. Козлов В.И. Роль молекулярных маркеров в диагностике и лечении рака молочной железы. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск, 2014. / Kozlov VI. Rol' molekulyarnyh markerov v diagnostike i lechenii raka molochnoj zbelezy. Autoref. diss. ... kand. med. nauk. Novosibirsk, 2014. [in Russian]

**Сведения об авторах**

**Высоцкая Ирина Викторовна** – проф., д-р мед. наук ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: vysotskaya.irina@mail.ru  
**Летягин Виктор Павлович** – проф., д-р мед. наук, гл. научный сотр. ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина»  
**Погодина Елена Мирославовна** – д-р мед. наук, вед. научный сотр. ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина»