

14. Distinct antitumor properties of a type IV collagen domain derived from basement membrane / Maeshima Y. [et al.] // J Biol Chem – 2000 – Vol. 275 – P. 21340-21348.
15. Folkman, J. Antiangiogenesis in cancer therapy--endostatin and its mechanisms of action / J. Folkman, Exp. Cell Res.–2006–Vol. 312–P.594-607.
16. Recombinant human endostatin administered as a 28-day continuous intravenous infusion, followed by daily subcutaneous injections: a phase I and pharmacokinetic study in patients with advanced cancer / Hansma, A.H. [et al.]// Ann. Oncol. – 2005 – Vol. 16 – P. 1695-1701.
17. Endostatin gene transfer inhibits joint angiogenesis and pannus formation in inflammatory arthritis / Yin G [et al.] // Mol Ther – 2002 – Vol. 5 – P. 547-554.
18. Isolation and characterization of the circulating form of human endostatin / Standker L. [et al.]// FEBS Lett. – 1997 – Vol. 420(2-3) – P. 129-133.
19. Crystal structure of the angiogenesis inhibitor endostatin at 1.5 Å resolution / Hohenester E. [et al.] // EMBO J. – 1998 – Vol. 17(6) – P. 1656-1664.
20. Zinc-dependent dimers observed in crystals of human endostatin / Ding, Y.H. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA – 1998 – Vol. 95 – P. 10443-10448.
21. John H. Determination of the disulfide bond pattern of the endogenous and recombinant angiogenesis inhibitor endostatin by mass spectrometry. Rapid communications in mass spectrometry / H. John, WG.Forsmann // RCM. – 2001 – Vol. 15 – P. 1222-1228.
22. Antiangiogenic therapy of experimental cancer does not induce acquired drug resistance / T. Boehm [et al.]// Nature – 1997 – Vol. 390 – P. 404-407.
23. Folkman, J. Cancer without disease / J.Folkman, R. Kalluri/ Nature – 2004 – Vol. 427 – P. 787.
24. Purification and characterization of recombinant murine endostatin in E. coli. / You WK // Exp. Mol. Med. – 1999 – Vol. 31 – P. 197-202.
25. Endostatin regulates endothelial cell adhesion and cytoskeletal organization / Dixelius J [et al.]// Cancer Res. – 2002 – Vol. 62 – P. 1944-1947.
26. Cloning, expression, and in vitro activity of human endostatin / Dhanabal, M. // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1999 – Vol. 258 – P. 345-352.
27. Endostatin causes G1 arrest of endothelial cells through inhibition of cyclin D1. / Hanai J. [et al.]// J Biol Chem. – 2002 – Vol. 277 – P. 16464-16469.
28. Shichiri M. Antiangiogenesis signals by endostatin / MShichiri, Y.Hirata // FASEB J. – 2001 – Vol. 15(6) – P. 1044-1053.
29. Human tumstatin and human endostatin exhibit distinct antiangiogenic activities mediated by alpha v beta 3 and alpha 5 beta 1 integrins / Sudhakar, A. [et al.]// Proc. Natl. Acad. Sci. USA / 2003 – Vol. 100 – P. 4766-4771.
30. A requirement for caveolin-1 and associated kinase Fyn in integrin signaling and anchorage-dependent cell growth. / Wary, K.K [et al.] // Cell – 1998 – Vol. 94 – P. 625-634.
31. Wickstrom SA. Endostatin associates with integrin alpha5beta1 and caveolin-1, and activates Src via a tyrosyl phosphatase-dependent pathway in human endothelial cells / SAWickstrom, KAlitalo, J.Keski-Oja // Cancer Res. – 2002 – Vol. 62 – P. 5580-5589.
32. Thomas, S.M. Cellular functions regulated by Src family kinases / S.M. Thomas, J.S.Brugge // Annu. Rev. Cell Dev. Biol. – 1997 – Vol. 13 – P. 513-609.
33. Shattil, S.J. Integrins and Src: dynamic duo of adhesion signaling / S.J. Shattil// TRENDS in Cell Biology – 2005 – Vol. 15 – P. 399-403.
34. Role of the cytoplasmic tyrosines of beta 1A integrins in transformation by v-src. / Sakai T. [et al.] // Proc Natl Acad Sci USA – 2001 – Vol. 98 – P. 3808-3813.
35. Burridge, K. Focal adhesions, contractility, and signaling / K.Burridge, M.Chrzanosowska Wodnicka // Annu. Rev. Cell Dev. Biol. – 1996 – Vol. 12 – P. 463-518.
36. Structural basis and potential role of heparin/heparan sulfate binding to the angiogenesis inhibitor endostatin. / Sasaki T. [et al.] // EMBO J. – 1999 – Vol. 18(22) – P. 6240-6248.
37. Laminin modulates morphogenic properties of the collagen XVIII endostatin domain. / Javaherian K. [et al.] // J. Biol. Chem. – 2002 – Vol. 277 – P. 45211-45218.
38. Endostatin inhibits human tongue carcinoma cell invasion and intravasation and blocks the activation of matrix metalloproteinase-2, -9, and -13. / Nyberg P. [et al.] // J Biol Chem. – 2003 – Vol. 278 – P. 22404-22411.
39. Generation and degradation of human endostatin proteins by various proteinases / Ferreras, M. [et al.]// FEBS Lett. – 2000 – Vol. 486 – P. 247-251.
40. Endostatin-induced modulation of plasminogen activation with concomitant loss of focal adhesions and actin stress fibers in cultured human endothelial cells. / Wickstrom SA [et al.]// Cancer Res. – 2001 – Vol. 61 – P. 6511-6516.
41. Endostatin inhibits endothelial and tumor cellular invasion by blocking the activation and catalytic activity of matrix metalloproteinase / Kim, Y.M. [et al.]// Cancer Res. – 2000 – Vol. 60 – P. 5410-5413.

УДК 616-006: 631.523

© И.В. Сахаутдинова, Е.С. Капора, 2017

И.В. Сахаутдинова, Е.С. Капора
**ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ЭКСПРЕССИИ ДЛИННЫХ
 НЕКОДИРУЮЩИХ РНК КАК ФАКТОР ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ
 И ТЕЧЕНИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ**

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

Рак шейки матки – одно из самых распространенных онкологических заболеваний женской репродуктивной системы. Исследования последнего десятилетия показывают, что длинные некодирующие РНК, являющиеся ключевыми регуляторами большинства внутриклеточных процессов, могут рассматриваться в качестве перспективных биомаркеров для диагностики и прогнозирования опухолевого процесса. Изучение механизмов участия длинных некодирующих РНК в инициации и развитии рака не только поможет расширить понимание биологических основ неопластической трансформации клеток, но и откроет большие возможности для использования данного вида РНК в молекулярной диагностике. В обзоре кратко изложены современные представления о происхождении и функциях длинных некодирующих РНК, приведены известные примеры участия длинных некодирующих РНК GAS5, HOTAIR, MALAT1 и SCAT2 в цервикальном канцерогенезе. Кроме того, рассмотрены перспективы поиска новых длинных некодирующих РНК, что позволит дополнить знания о канцерогенезе рака шейки матки и приблизиться к пониманию молекулярных механизмов возникновения, развития и эволюции данного заболевания.

Ключевые слова: рак шейки матки, цервикальный канцерогенез, длинные некодирующие РНК.

I.V. Sakhautdinova, E.S. Kapora
**GENETIC PREDICTORS OF EXPRESSION OF LONG
 NON-CODING RNAs, AS PROGNOSTIC FACTOR
 FOR COURSE AND DEVELOPMENT OF CERVICAL CANCER**

Cervical cancer is one of the most common oncological diseases in female cancers. Studies of the last decade showed that long non-coding RNAs, known as key regulators of the majority of intracellular processes, could be considered as promising biomarkers for diagnosis and prognosis of tumor progression. Researching the mechanisms of participation of long non-coding RNAs in the initiation and development of cancer, can broaden the understanding of the biological basis of neoplastic cell transformation, and will bring great opportunities for using long non-coding RNA in molecular diagnostics. In this review, we summarized the origin and overview function of long non-coding RNAs, cited known examples of involvement of long non-coding RNAs GAS5, HOTAIR, MALAT1 and CCAT2 in cervical carcinogenesis. In addition, further detection of new long non-coding RNAs was taken into consideration as an opportunity to supplement knowledge about the cervical carcinogenesis and to come closer to understanding the molecular mechanisms of the occurrence, development and evolution of this disease.

Key words: cervical cancer, cervical carcinogenesis, lncRNA.

Несмотря на достижения в диагностике и лечении, рак шейки матки (РШМ) до настоящего времени остается одной из актуальнейших проблем онкогинекологии, занимая в мире первое место среди всех злокачественных новообразований женских половых органов [1]. По данным статистической службы GLOBOCAN за 2013 год РШМ в мире занимает 4-е место в структуре всех злокачественных новообразований после рака молочной железы, колоректального рака и рака легких. По данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется около 500000 новых случаев заболевания и 270000 смертей, вызванных РШМ [2].

Рост запущенности РШМ и увеличение заболеваемости среди женщин молодого возраста диктуют необходимость разработки новых и совершенствования уже существующих методов диагностики и лечения больных РШМ. По мнению зарубежных исследователей именно фундаментальное изучение патофизиологических механизмов развития РШМ, способствующее пониманию молекулярного патогенеза заболевания, позволит диагностировать патологию на ранних сроках и приведет к снижению смертности.

Наиболее перспективным методом персонализированной диагностики рака шейки матки может стать определение экспрессии длинных некодирующих РНК (lncРНК). lncРНК – это молекулы РНК длиной более 200 пар нуклеотидов, с которых не транслируются белки. Большая часть этих транскриптов подвергается полиаденилированию и сплайсингу и имеет ядерную локализацию [3]. Показано, что lncРНК играют важную роль во многих клеточных процессах, таких как активация и подавление экспрессии генов, импринтинг и деметилирование ДНК, РНК-интерференция, ремоделирование хроматина и др. Отличительными свойствами длинных некодирующих РНК являются их низкая копияность и высокая тканевая специфичность (11% lncРНК человека синтезируются в клетках

только одного типа). Вследствие высокой тканевой специфичности lncРНК профилирование уровня их транскрипции во многих случаях позволяет определить тканевую принадлежность образца, диагностировать и прогнозировать ход развития ряда заболеваний [4].

Изучение механизмов участия lncРНК в инициации и развитии рака не только может расширить понимание биологических основ неопластической трансформации клеток, но и откроет большие возможности для использования lncРНК в молекулярной диагностике. Совершенствование методов детекции РНК позволило получить свидетельства в пользу перспективности применения lncРНК в малоинвазивной онкологической диагностике, например, показано, что повышенное содержание в плазме крови длинной некодирующей РНК HULC (Highly Up-regulated in Liver Cancer) ассоциируется с развитием рака печени [5]. Для таких lncРНК, как TUG1 (Taurine Up-regulated Gene 1), MALAT1 (Metastasis Associated Lung Adenocarcinoma Transcript 1), HOTAIR (Hox transcript antisense intergenic RNA) и GAS5 (growth arrest-specific transcript 5), было продемонстрировано увеличение их содержания в плазме больных множественной миеломой, а повышенная экспрессия lincRNA-p21 ассоциируется с хроническим лимфолейкозом [6].

На сегодняшний день проводятся активные исследования экспрессии и диагностической значимости ряда lncРНК в тканях рака шейки матки. В 2014 году были представлены работы по изучению lncРНК GAS5. Было обнаружено, что сниженный уровень GAS5 в тканях рака шейки матки значительно коррелирует с прогрессией опухолевого процесса. Проведенные *in vitro* исследования показали, что нокдаун GAS5 способствует росту клеточной пролиферации, миграции и инвазии. Полученные данные предполагают возможность будущего использования GAS5 в роли маркера РШМ [7].

Длинная нкРНК HOTAIR – первый прогностический маркер, повышение уровня которого в опухолевых клетках доказано увеличивает вероятность регионального метастазирования в лимфоузлы [12]. На клетках животных моделей было показано, что нокдаун гена HOTAIR короткими антисмысловыми РНК блокирует клеточную пролиферацию, миграцию и процесс эпителиально-мезенхимального перехода (процесс, приводящий к превращению обычных опухолевых клеток в стволовые опухолевые клетки) [13]. В 2015 году H.J. Kim [et al.] было опубликовано исследование роли lncРНК HOTAIR в развитии рака шейки матки. Было показано, что уровень экспрессии HOTAIR в тканях опухоли шейки матки был значительно выше, чем таковой в соответствующих морфологически нормальных тканях. Высокий уровень экспрессии данной длинной некодирующей РНК коррелировал с процессами метастазирования в лимфатические узлы и снижением общей продолжительности жизни. Проведенные эксперименты показали, что нокдаун HOTAIR снижает клеточную пролиферацию, миграцию и инвазивность в клеточных линиях рака яичника. Более того, HOTAIR регулирует экспрессию сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF), матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) и генов, участвующих в регуляции процессов эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП), что оказывает значительное влияние на процессы метастазирования. Таким образом, HOTAIR может способствовать усилению агрессивности опухоли посредством повышения активности генов VEGF, ММП-9 и ЭМП. Эти данные показывают, что HOTAIR может представлять собой новый биомаркер для прогнозирования рецидива и прогноза заболевания и служить в качестве перспективной терапевтической мишени при раке шейки матки [8].

lncРНК MALAT1 является полифункциональной РНК, регулирующей пространственное размещение в ядре целого ряда факторов транскрипции, участвующих в регуляции пролиферации и миграции клеток [11]. В 2015 году одновременно две группы китайских исследователей изучали роль MALAT1 в развитии РШМ. Результаты, полученные специалистами Уханьского университета, продемонстрировали значительное повышение уровня экспрессии MALAT1 в четырех различных клеточных линиях РШМ. При проведении анализа взаимосвязи уровня MALAT1 с клинико-патологическими параметрами была

выявлена надежная корреляция между повышением уровня экспрессии MALAT1 и метастазированием в лимфатические узлы, опухолевой дифференцировкой и клинической прогрессией заболевания. Более того, было сообщено, что эктопическая экспрессия MALAT1 увеличивает пролиферацию клеток и непосредственно способствует усилению инвазии и миграции [9]. Вторая группа ученых в ходе проведенных исследований выявила корреляцию уровня экспрессии lncРНК MALAT1 с размером и стадией опухоли, степенью сосудистой инвазии и подтвердила связь с метастазированием в лимфатические узлы. Также ими была доказана связь между уровнем MALAT1 и общей выживаемостью пациенток с РШМ. При нокдауне MALAT1 в ходе лабораторных исследований были зафиксированы значительное снижение пролиферации и инвазии и усиление апоптоза в клетках рака [10].

Усиление экспрессии lncРНК CCAT2 (Colon cancer-associated transcript 2) способствует процессу метастазирования опухоли, первоначально было обнаружено при колоректальном раке [14]. В 2015 году была отмечена связь между уровнем экспрессии CCAT2 и формированием метастазов РШМ и были высказаны предположения о возможном использовании данной длинной некодирующей РНК в роли маркера плохого прогноза для пациентов [15]. Более подробно эффекты CCAT2 при РШМ были исследованы в работе ученых медицинского университета в Вэньчжоу в 2016 году. По результатам проведения полимеразной цепной реакции в реальном времени (qRT-PCR) на трех разных клеточных линиях РШМ было обнаружено значительное повышение уровня экспрессии CCAT2 в клеточных линиях рака по сравнению с уровнем в соответствующих морфологически нормальных тканях. По результатам исследования ССК-8 (Cell Counting Kit-8) выдвинута теория о том, что CCAT2 может способствовать пролиферации клеток рака шейки матки *in vitro*. Также было показано, что нокдаун CCAT2 способствует апоптозу клеток РШМ, что в свою очередь способствует ингибированию рака шейки матки.

Заключение

Углубленное изучение механизма экспрессии lncРНК NR_038940 и lncРНК ENST00000420168 в тканях шейки матки позволит дополнить знания о канцерогенезе рака шейки матки и приблизиться к пониманию молекулярных механизмов возникновения, развития и эволюции заболеваний шейки матки.

Сведения об авторах статьи:

Сахаутдинова Индира Венеровна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: bgmu.ag@yandex.ru.

Капора Елена Сергеевна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: bgmu.ag@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global cancer statistics, 2012 / L.A. Torre [et al.] // *CA: Cancer J. Clin.* – 2015. – Vol. 65, 2. – P. 87-108.
2. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths / R. Siegel [et al.] // *CA: Cancer J. Clin.* – 2011. – Vol. 61, 4. – P. 212-236.
3. Mercer, T.R. Long non-coding RNA s: insights into functions / T.R. Mercer, M.E. Dinger, J.S. Mattick // *Nat. Rev. Genet.* – 2009. – Vol. 10, 3. – P. 155-159.
4. Reis, E.M. Perspectives of long noncoding RNAs in cancer diagnostics / E.M. Reis, S. Verjovski Almeida // *Front. Genet.* – 2012. – Vol. 3, 32.
5. Xie, H. Plasma HULC as a promising novel biomarker for the detection of hepatocellular carcinoma / H. Xie, H. Ma, D. Zhou // *Bio-Med. Res. Int.* – 2013. DOI: 10.1155/2013/136106
6. Investigation of circulating lncRNA s in B-cell neoplasms / M. Isin [et al.] // *Clin. Chim. Acta.* – 2014. – Vol. 431. – P. 255-259.
7. Decreased expression of lncrna gas5 predicts a poor prognosis in cervical cancer / Cao S. [et al.] // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* – 2014. – Vol. 7. – P. 6776-6783.
8. Long non-coding RNA HOTAIR is associated with human cervical cancer progression / H.J. Kim [et al.] // *Int. J. Oncol.* – 2015. – Vol. 46, 2. – P. 521-530.
9. MALAT-1 long non-coding RNA is overexpressed in cervical cancer metastasis and promotes cell proliferation, invasion and migration / Y. Zhang [et al.] // *J. BUON.* – 2015. – Vol. 20, 6. – P. 1497-1503.
10. High malat1 expression predicts a poor prognosis of cervical cancer and promotes cancer cell growth and invasion / L. Yang [et al.] // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2015. – Vol. 19. – P. 3187-3193.
11. RNA-RNA interactions enable specific targeting of noncoding RNAs to nascent Pre-mRNAs and chromatin sites / J.M. Engreitz [et al.] // *Cell.* – 2014. – Vol. 159, 1. – P. 188-199.
12. Long noncoding RNA HOTAIR can serve as a common molecular marker for lymph node metastasis: a meta-analysis / B. Cai [et al.] // *Tumour Biol.* – 2014. – Vol. 35. – P. 8445-8450.
13. The lincRNA Hotair is required for epithelial-to-mesenchymal transition and stemness maintenance of cancer cell lines / C. Padua Alves [et al.] // *Stem Cells.* – 2013. – Vol. 31. – P. 2827-2832.
14. CCAT2, a novel noncoding RNA mapping to 8q24, underlies metastatic progression and chromosomal instability in colon cancer / H. Ling [et al.] // *Genome Res.* – 2013. – Vol. 23. – P. 1446-1461.
15. Chen, X. Up-regulation of long non-coding RNA CCAT2 correlates with tumor metastasis and poor prognosis in cervical squamous cell cancer patients / X. Chen, L. Liu, W. Zhu // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* – 2015. – Vol. 8. – P. 13261-13266.

УДК 617.753.2

© М.Н. Астрелин, 2017

М.Н. Астрелин

**СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА РОЛЬ СКЛЕРЫ
В ПАТОГЕНЕЗЕ БЛИЗОРУКОСТИ**

ГБУ «Уфимский НИИ глазных болезней АН РБ», г. Уфа

В настоящее время близорукость является одной из основных причин снижения зрения в мире. Причем отмечается непрерывный рост распространенности данного заболевания. В настоящее время у ученых нет единого мнения обо всех аспектах патогенеза миопии. Однако общепризнано, что развитие заболевания связано как с воздействием неблагоприятных внешних факторов, так и с наследственной предрасположенностью. Нарушение биомеханических свойств склеры считают одним из ключевых факторов в патогенезе близорукости. Данные нарушения связывают со структурными и биохимическими изменениями в склере: более рыхлое и беспорядочное расположение коллагеновых фибрилл, их расщепление на субединицы, распад протеогликановых комплексов, пониженное содержание коллагена и гликозаминогликанов, стабилизирующих поперечные шивки. Кроме того, миопическая склера отличается от нормальной по составу и типу распределения микроэлементов. Экспериментальные и клинические данные указывают на особую роль недостатка стабилизирующих перекрестных связей в ослаблении прочности склеральной ткани при близорукости, что подтверждает необходимость изучения кросслинкинга склеры в качестве нового патогенетически ориентированного метода лечения данного заболевания.

Ключевые слова: близорукость, склера, патогенез, кросслиндинг, ультрафиолет.

M.N. Astrelin

**MODERN VIEW ON THE ROLE OF THE SCLERA
IN PATHOGENESIS OF MYOPIA**

Nowadays myopia is one of the main reasons of vision impairment in the world. There is a continuous increase in the prevalence of this disease. At present, scientists do not agree on all aspects of the pathogenesis of myopia. However, it is generally accepted that the development of the disease is associated both with the impact of unfavorable external factors, and hereditary predisposition. Violation of the biomechanical properties of the sclera is considered one of the key factors in the pathogenesis of myopia. These disorders are associated with structural and biochemical changes in the sclera: a loose and orderless arrangement of collagen fibrils, their splitting into subunits, the collapse of proteoglycan complexes, reduced levels of collagen and glycosaminoglycans, stabilizing transverse sutures. Furthermore, myopic sclera differs from the normal in micronutrient composition and distribution. Experimental and clinical data point to a special role of the lack of stabilizing cross-links in the weakening of the scleral tissue in myopia, which confirms the necessity of studying the cross-linking of the sclera as a new pathogenetically oriented treatment of this disease.

Key words: myopia, sclera, pathogenesis, cross-linking, ultraviolet.