

# Роль мікроРНК-15а у діагностиці нирково-клітинного раку

Ю.О. Мицик<sup>1</sup>, В.Є. Досенко<sup>2</sup>, Ю.Б. Борис<sup>1</sup>, Т.І. Древицька<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

<sup>2</sup>Інститут фізіології імені О.О. Богомольця НАН України, м. Київ

Нирково-клітинний рак (НКР) – найбільш поширена первинна пухлина нирки. Частка недиагностичних черешкірних пункційних біопсій нирки варіює від 5% до 40%. Застосування променевих методів обстеження, таких, як комп'ютерна томографія чи магнітно-резонансна терапія не гарантує 100% чутливість та специфічність у діагностиці НКР, залишаючись у межах 88–96%.

**Мета дослідження:** оцінювання можливості використання експресії miRNA-15а у сечі хворих в якості біомаркера для діагностики НКР.

**Матеріали та методи.** У дослідження увійшли 67 дорослих пацієнтів із солідними нирковими новоутвореннями: НКР (n=58), доброякісні пухлини нирки (n=15). Середній вік становив 60,19±6,36 року, середній розмір пухлини – 7,01±2,08 см. Усі хворі були проліковані хірургічним шляхом. За один день до та на 8-й день після оперативного лікування у всіх хворих та одноразово у 30 здорових волонтерів без ниркової патології була зібрана сеча в об'ємі 100–150 мл з подальшим виділенням miR-15а та визначенням її експресії за допомогою зворотної транскрипції та ПЛР у реальному часі.

**Результати.** Уперше було виявлено достовірну різницю ( $p < 0,05$ ) між середніми значеннями експресії miR-15а у сечі хворих із НКР, доброякісними пухлинами нирок та здорових осіб: 2,50E-01±2,72E-01 УО проти 1,32E-03±3,90E-03 проти 3,36E-07±1,04E-07 УО відповідно. Спостерігали кореляцію між розміром НКР та рівнем експресії miR-15а ( $r=0,87$ ). Чутливість та специфічність при диференціації НКР та доброякісних пухлин нирки при граничному значенні 03±5,18E-03 УО становили 98,1% та 100% відповідно.

**Заключення.** Визначена у сечі miR-15а може застосовуватись у якості біомаркера НКР для діагностики цього захворювання. Необхідні подальші дослідження із включенням більшої кількості хворих з різними гістологічними підтипами НКР та ступенями його диференціації, доброякісними пухлинами нирок для більш поглибленого аналізу діагностичної цінності miR-15а. Необхідні подальші дослідження для з'ясування причин гіперекспресії miR-15а у сечі хворих із НКР, враховуючи її туморопротекторні властивості, що описані у літературі.

**Ключові слова:** нирково-клітинний рак, біомаркер, мікроРНК-15а, діагностика.

На сьогодні нирково-клітинний рак (НКР) становить близько 3,7% усіх злоякісних пухлин у дорослих і понад 90% – усіх новоутворень нирки [1]. Ефективність застосування черешкірних пункційних біопсій (ЧПБ) для діагностики НКР на даний момент активно дискутується, оскільки наведена методика є інвазивною, а частка недиагностичних ЧПБ нирки варіюється від 5% до 40% [2, 3]. Водночас чутливість променевих методів обстеження, таких, як комп'ютерна томографія (КТ) чи магнітно-резонансна терапія (МРТ) у діагностиці цієї патології не перевищує 86–96%, а достовірна диференціація НКР та доброякісних пухлин нирки – онкоцитом

ми (ОЦ), папілярної аденоми (ПА) та ангіоміоліптоми (АМЛ) з низьким вмістом жиру взагалі неможлива [4, 5].

Особливі труднощі виникають при встановленні діагнозу у хворих з малими нирковими новоутвореннями (SRM, small renal masses) розмірами до 4 см, при яких, як свідчать результати післяопераційного патоморфологічного аналізу, 7,5–33,6% парціальних нефректомії за підозри на злоякісний процес виконують за наявності доброякісної пухлини нирки [6]. На сьогодні активно вивчають роль мікроРНК (miR) у розвитку злоякісних пухлин та можливість їхнього застосування в якості біомаркерів раку методом вивчення їхньої експресії у тканинах та рідинах хворих.

В останні роки було проведено ряд досліджень з вивчення експресії мікроРНК при НКР. Так, О.О. Строй та співавтори визначили, що експресія мікроРНК-508-3р у крові хворих із НКР є достовірно нижчою, ніж у хворих із доброякісними пухлинами нирок та у здорових осіб: 7,33 проти 22,27 проти 23,15 одиниць відносної флуоресценції відповідно [7]. В інших дослідженнях були наведені дані щодо абнормальної експресії окремих мікроРНК у хворих із НКР, а саме: miR-27, miR-28, miR-30c, miR-106b, miR-135a, miR-141, miR-185, miR-199a, miR-200c, miR-210, miR-451, miR let-7f-2. Проте рівні експресії мікроРНК інколи вимірюють лише в тканинах пухлини вже після її видалення [8–11].

На сьогодні згідно з рекомендаціями Європейської асоціації урологів щодо НКР не існує жодного молекулярного біомаркера, який би міг застосовуватись у широкій клінічній діагностичній практиці у разі цієї патології [12]. Існують дані щодо важливого значення miR-15а у патогенезі раку передміхурової залози, хронічної лімфоцитарної лімфому та аденоми гіпофізу, де вона відіграє роль туморосупресора, промотуючи апоптоз злоякісних клітин та маючи за мішень онкоген BCL2. MiR-15а походить з кластеру хромосомної ділянки 13q14, яка часто делетована при злоякісних новоутвореннях [13, 14].

**Мета дослідження:** оцінювання можливості використання експресії miRNA-15а у сечі хворих в якості біомаркера для діагностики НКР.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження було дозволено етичною комісією Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького та проводилося на базі клініки кафедри урології ФПДО та Відділу загальної та молекулярної патофізіології Інституту фізіології імені О.О. Богомольця НАН України протягом 2015–2017 років.

У дослідження увійшли 67 пацієнтів із солідними нирковими новоутвореннями за даними клінічних та променевих обстежень: з підозрою на НКР (n=58), з підозрою на ОЦ (n=5) та з симптоматичною АМЛ з високим вмістом жиру та персистуючою гематурією (n=4). Гендерний розподіл був наступним: 41 чоловік та 26 жінок. Вік хворих коливався від 46 до 69 років (середній вік – 60,19±6,36 року). Розмір пухлин варіювався від 2,08 до 12,7 см (середній розмір – 7,01±2,08 см).

Детальна характеристика підгруп хворих

Тип пухлини	Абс. число	Чоловіки	Жінки	Середній вік, (роки, середнє ± СВ)	Середній розмір пухлини, (см, середнє ± СВ)
НКР	52	32	20	60,77±6,31	7,10±2,96
скНКР	22	13	9	60,59±6,08	7,18±3,10
пНКР	16	11	5	61,06±5,58	6,79±2,74
хрНКР	14	8	6	60,71±7,78	7,34±3,16
Доброякісні пухлини	15	9	6	58,20±6,33	6,70±2,57
ОЦ	8	5	3	58,38±5,76	6,26±2,07
ПА	2	2	-	61,0±8,49	4,15±0,92
АМЛ	5	2	3	56,8±7,60	8,42±2,84
Усього	67	41	26	60,19±6,36	7,01±2,08

Усі хворі були проліковані хірургічним шляхом з наступним патоморфологічним аналізом: радикальна нефректомія була виконана 42 (80,77%) пацієнтам, у 10 (19,23%) випадках була проведена парціальна нефректомія. Діагноз НКР був патологічно верифікований у 52 (89,66%) з 58 хворих з підозрою на НКР, решта 6 (10,34%) патоморфологічних заключень були розподілені між доброякісними пухлинами: ОЦ (n=3), ПА (n=2) та АМЛ з низьким вмістом жиру (n=1). Усі випадки НКР були класифіковані відповідно до гістологічного підтипу НКР: світлоклітинний НКР (скНКР, n=22), папілярний НКР (пНКР, n=16) та хромофобний НКР (хрНКР, n=14). Спрощена двоступенева класифікація за Fuhrman була застосована для визначення ступеня диференціації пухлини, згідно з якою I та II ступені були згруповані (високо диференційовані пухлини, n=12), а також поєднані II та IV ступені (низько диференційовані пухлини, n=10).

Згідно з класифікацією American Joint Committee on Cancer (AJCC) усі випадки НКР були класифіковані наступним чином:

- T1aN0M0 – 13 (25,0%);
- T1bN0M0 – 15 (28,85%);
- T2aN0M0 – 12 (23,08%);
- T2bN0M0 – 5 (9,62%);
- T3aN0M0 – 4 (7,69%);
- T3aN1M0 – 3 (5,77%).

У 9 (17,31%) хворих із НКР був виявлений некроз пух-

лини, у жодному випадку не спостерігали саркоматоїдної диференціації. У всіх випадках із підозрою на ОЦ та АМЛ з високим вмістом жиру патологічний аналіз верифікував зазначені діагнози. Кінцевий розподіл на підгрупи хворих з пухлинами нирок відображений у табл. 1.

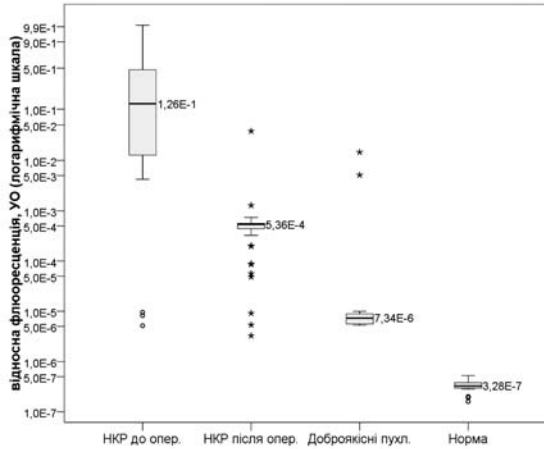
За один день до та на 8-й день після оперативного лікування у всіх хворих у стерильний контейнер була зібрана ранишня сеча в об'ємі 100–150 мл, усі зразки були піддані криоконсервації за температури -25 °С. Для контролю сеча аналогічним чином одноразово була зібрана і консервована у 30 здорових волонтерів без ниркової патології за даними клінічних та променевих досліджень (16 чоловіків і 14 жінок) віком від 47 до 55 років (середній вік – 53,5±4,9 року). Для оцінювання морфофункціонального стану нирок усім волонтерам перед включенням у дослідження проводили відповідні обстеження: загальний аналіз крові та сечі, біохімічне дослідження крові (креатинін, сечовина, АЛТ, АСТ), УЗД нирок. До забору зразків сечі та нефректомії ЧПБ чи попереднє лікування НКР пацієнтів не проводили.

У хворих основної та контрольної груп було здійснено визначення експресії miR-15a у сечі: тотальна РНК була виділена за допомогою набору mirVana™ miRNA Isolation Kit (Applied Biosystems, США) у відповідності до протоколу виробника. Визначення концентрації РНК проводили із використанням спектрофотометру (NanoDrop ND1000, NanoDrop Technologies Inc, США). МікроРНК визначали методом зворотної транскрипції та полімеразної ланцюгової

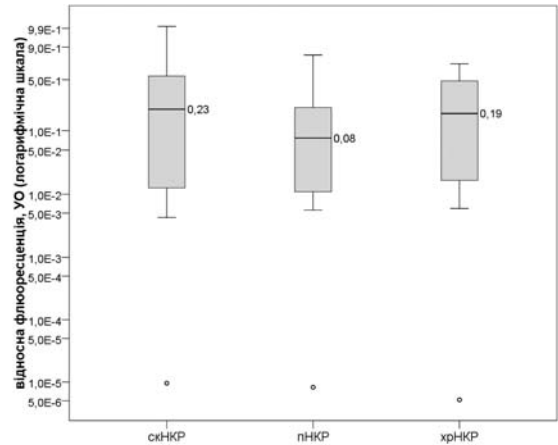
Таблиця 2

Експресія miR-15a в сечі у підгрупах хворих із НКР та доброякісними пухлинами нирки

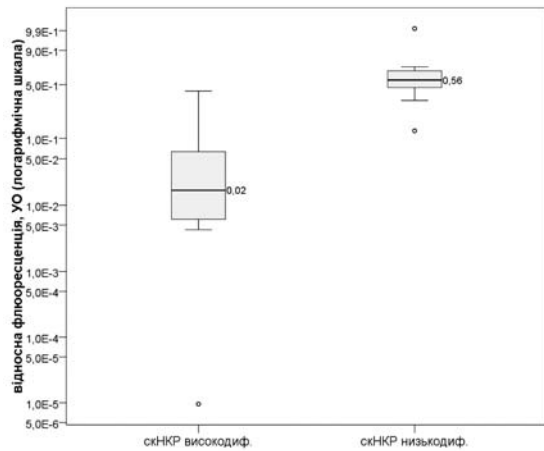
Тип пухлини/підгрупа хворих	Абс. число	Середнє арифметичне	Медіана	Стандартне відхилення	95% довірчий інт. (ДІ) для середнього арифм.		Мін.	Макс.
					Нижня межа	Верхня межа		
НКР до операції	52	2,50E-01	1,27E-01	2,72E-01	1,74E-01	3,25E-01	5,17E-06	9,93E-01
НКР після операції	52	1,18E-03	5,36E-04	5,18E-03	-2,61E-04	2,63E-03	3,26E-06	3,78E-02
скНКР	22	3,00E-01	2,28E-01	3,06E-01	1,64E-01	4,36E-01	9,56E-06	9,93E-01
пНКР	16	1,77E-01	7,81E-02	2,33E-01	5,29E-02	3,02E-01	8,25E-06	8,21E-01
хрНКР	14	2,53E-01	1,91E-01	2,54E-01	1,07E-01	4,00E-01	5,17E-06	7,13E-01
скНКР високої диференціації	12	8,28E-02	1,76E-02	1,44E-01	-8,80E-03	1,74E-01	9,56E-06	4,25E-01
скНКР низької диференціації	10	5,61E-01	5,57E-01	2,33E-01	3,94E-01	7,27E-01	1,28E-01	9,93E-01
НКР з некрозом	9	6,13E-01	5,86E-01	2,15E-01	4,48E-01	7,79E-01	2,35E-01	9,93E-01
НКР без некрозу	43	1,74E-01	5,43E-02	2,16E-01	1,07E-01	2,40E-01	5,17E-06	7,25E-01
Доброякісні пухлини	15	1,32E-03	7,34E-06	3,90E-03	-8,40E-04	3,49E-03	5,28E-06	1,46E-02
Норма	15	3,36E-07	3,28E-07	1,04E-07	2,79E-07	3,94E-07	1,60E-07	5,27E-07



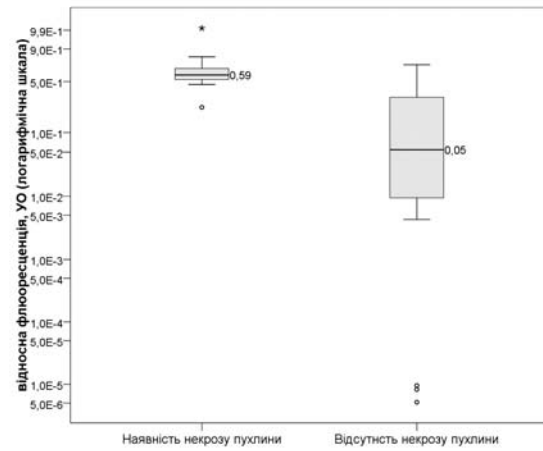
Мал. 1. Експресія miR-15a в сечі хворих із НКР (до та після операції), доброякісними пухлинами нирок та здорових осіб



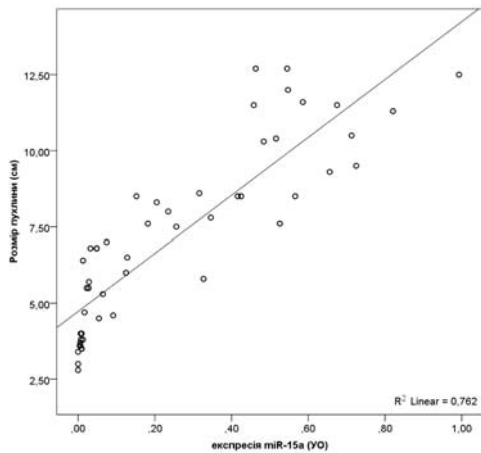
Мал. 2. Експресія miR-15a у хворих із різними гістологічними підтипами НКР



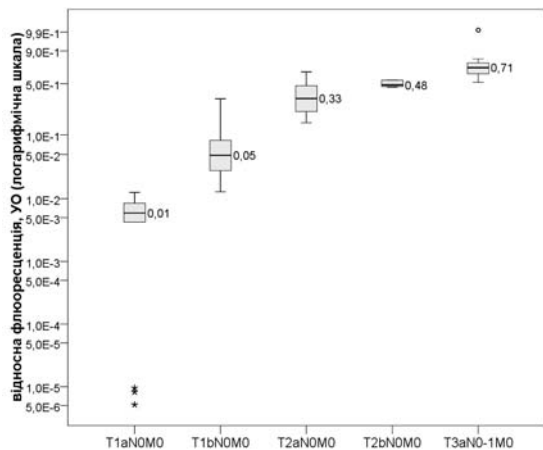
Мал. 3. Експресія miR-15a залежно від ступеня диференціації скНKP



Мал. 4. Експресія miR-15a у хворих з НКР залежно від присутності некротичних змін у пухлині



Мал. 5. Графік кореляції розміру пухлини при НКР та експресії miR-15a



Мал. 6. Експресія miR-15a залежно від TNM класифікації НКР

реакції (ПЛР) у реальному часі. Зворотну транскрипцію виконували застосовуючи набір TaqMan MicroRNA Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems, США), специфічного праймеру для мікроРНК та 10 нг тотальної РНК. Кількісну ПЛР у реальному часі проводили з використанням TaqMan MicroRNA Assays (Applied Biosystems, США): U6 snRNA, ID

001973 (як ендогенний контроль), hsa-miR-15a, ID 000389 (Applied Biosystems, США). Температурні цикли: крок ініціальної денатурації 95 °C – 10 хв, 50 циклів 95 °C – 15 с та 60 °C – 60 с. Рівень експресії miRNA нормалізовано до U6 snRNA і представлено в умовних одиницях (2<sup>ΔCt</sup>\*100, УО). Ампліфікацію проводили на «7500 Fast Real-time PCR»

(Applied Biosystems, США). Отримані результати були проаналізовані за допомогою програмного забезпечення «7500 Fast Real-time PCR» та відображені за допомогою графіків.

Для оцінювання різниці в експресії miR-15a у підгрупах хворих застосовувалися однофакторний дисперсійний аналіз. Нормальність розподілу даних проводили з використанням тесту Шапіро-Віллка ( $W=0,542$ ;  $p=0,001$ ). Оскільки  $W$ -статистика була значущою ( $p<0,05$ ), то гіпотеза, що розподіл даних є нормальний була відхилена та вірогідність відмінностей визначалась за допомогою непараметричного  $U$  тесту Мана-Уїтні. Статистично достовірним результат вважали при значенні  $p<0,05$ . Кореляційний аналіз здійснювали за допомогою методу Пірсона. Діагностична цінність рівнів експресії miR-15a при диференційній діагностиці НКР визначалась за допомогою ROC (receiver operating characteristics) аналізу. Для статистичного оброблення отриманих даних використовували програми SPSS v.22 та Microsoft Excel 2016.

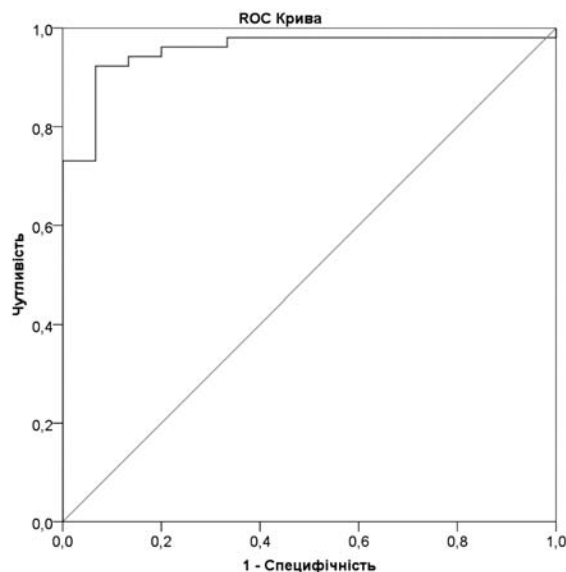
### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті проведеного дослідження було виявлено експресію miR-15a у сечі хворих на НКР та здорових осіб. Спостерігали статистично достовірну ( $p<0,01$ ) різницю у рівнях експресії miR-15a у сечі хворих із НКР, доброякісними пухлинами нирок та у здорових осіб, при цьому найвищі рівні експресії були характерними для злоякісних пухлин, а найнижчі – для групи контролю. Аналіз експресії miR-15a у хворих із НКР до та після оперативного втручання продемонстрував статистично достовірне ( $p<0,05$ ) її зниження у післяопераційний період на 99,53%, що може бути використано для оцінювання ефективності проведеного лікування (мал. 1). Водночас, достовірних відмінностей в експресії miR-15a у хворих з скНКР, пНКР та хрНКР не спостерігали ( $p>0,05$ ) (мал. 2).

У підгрупах хворих із скНКР високого та низького ступеню диференціації констатували різницю у середніх рівнях експресії miR-15a у сечі, при цьому при низькодиференційованих пухлинах (Furhman grade III та IV) даний показник був достовірно ( $p<0,05$ ) вищий ніж при високодиференційованих (Furhman grade I та II), що відображено на мал. 3. Водночас, у пацієнтів із НКР та некротичними змінами у пухлині рівні експресії miR-15a переважали такі за відсутності некрозу, різниця у середніх значеннях цього показника також була статистично вагома ( $p<0,05$ ) (мал. 4). Детальна статистична характеристика експресії miR-15a у підгрупах хворих відображена у табл. 2.

Статистичний аналіз виявив у хворих із НКР кореляцію між розміром пухлини та рівнем експресії miR-15a, при цьому коефіцієнт кореляції становив  $r=0,87$ , що свідчило на користь сильного позитивного взаємозв'язку (мал. 5). Під час порівняння середніх значень експресії miR-15a у підгрупах хворих із НКР залежно від Т-стадії TNM класифікації, статистична різниця була відсутня ( $p>0,05$ ) між підгрупами T1aN0M0 проти T1bN0M0 та T2aN0M0 проти T2bN0M0, у решті випадків така різниця була достовірною ( $p<0,05$ ). Середні значення експресії miR-15a згідно з TNM класифікацією були наступними: T1aN0M0 –  $5,77E-03\pm 3,93E-03$  УО, T1bN0M0 –  $7,35E-02\pm 7,90E-02$  УО, T2aN0M0 –  $3,57E-01\pm 1,63E-01$  УО, T2bN0M0 –  $4,99E-01\pm 4,37E-02$  УО, T3aN0-1M0 –  $7,18E-01\pm 1,56E-01$  УО (мал. 6).

Під час визначення діагностичної ефективності застосування визначених у сечі хворих рівнів експресії miR-15a при диференційній діагностиці НКР та доброякісних пухлин нирки за допомогою ROC аналізу, чутливість та специфічність при граничному значенні експресії  $03\pm 5,18E-03$  УО становили 98,1% та 100% відповідно (95% ДІ 0,9–1,0),



Мал. 7. ROC-криві експресії miR-15a при диференціації НКР від доброякісних пухлин нирок

водночас площа під кривою (AUC) складала 0,955 (мал. 7).

Згідно з даними Terzuoli у хворих на рак передміхурової залози спостерігали знижені рівні експресії miR-15a, а за результатами дослідження Kang, гіперекспресія miR-15a інгібувала проліферацію злоякісних клітин, індукуючи їхній апоптоз у разі назофарингіальної карциноми [13, 14]. Низка дослідників спостерігали знижені рівні експресії miR-15a за наявності таких злоякісних пухлин, як меланома, гліома та рак грудної залози [15–17]. У даному дослідженні навпаки констатували гіперекспресію miR-15a у групі хворих із НКР у той час, коли у здорових осіб цей показник був достовірно нижчий ( $p<0,05$ ). Отримані дані співвідносяться із результатами дослідження Brandenstein, згідно з якими експресія miR-15a у сечі була значно вищою у хворих із НКР, ніж у пацієнтів із доброякісними пухлинами нирок: 18,62–248 УО проти 0,35–10,86 УО відповідно. Водночас ми констатували значно нижчі рівні експресії у відповідних підгрупах, що може бути пояснено відмінностями у методиках ізоляції РНК із сечі хворих [19]. Це свідчить про необхідність подальших досліджень для з'ясування причин гіперекспресії miR-15a у сечі хворих із НКР, враховуючи її туморопротекторні властивості, що описані у літературі.

### ВИСНОВКИ

1. У результаті дослідження вперше було виявлено статистично достовірну різницю ( $p<0,05$ ) між середніми значеннями експресії miR-15a в сечі хворих із НКР, доброякісними пухлинами нирок та здорових осіб:  $2,50E-01\pm 2,72E-01$  УО проти  $1,32E-03\pm 3,90E-03$  проти  $3,36E-07\pm 1,04E-07$  УО відповідно.

2. Згідно з отриманими даними, визначена у сечі miR-15a може застосовуватись у якості біомаркера НКР для діагностики цього захворювання. Перевагою даного методу дослідження є його неінвазивність, а недоліком – потреба у криоконсервації зразків сечі за температури  $-25$  °C до моменту виділення мікроРНК;

3. Необхідні подальші дослідження із включенням більшої кількості хворих із різними гістологічними підтипами НКР та ступенями його диференціації, доброякісними пухлинами нирок для більш поглибленого аналізу діагностичної цінності miR-15a.

**Роль микроРНК-15а в диагностике почечно-клеточного рака**

**Ю.О. Мыщик, В.Е. Досенко, Ю.Б. Борис, Т.И. Древицкая**

Почечно-клеточный рак (ПКР) – самая распространенная первичная опухоль почки. Доля недиагностических перкутаных пункционных биопсий варьируется от 5% до 40%. Применение лучевых методов обследования, таких, как компьютерная томография или магнитно-резонансная томография не гарантирует 100% чувствительность и специфичность в диагностике ПКР, оставаясь в пределах 88–96%.

**Цель исследования:** оценка возможности использования экспрессии miRNA-15а в моче больных в качестве биомаркера для диагностики ПКР.

**Материалы и методы.** В исследование вошли 67 пациентов с солидными почечными новообразованиями: ПКР (n=58), доброкачественные опухоли почек (n=15). Средний возраст составлял 60,19±6,36 год, средний размер опухоли – 7,01±2,08 см. Все больные были пролечены хирургическим путем. За один день до и на 8-й день после оперативного лечения у всех больных и разово у 30 здоровых волонтеров без почечной патологии была собрана моча в объеме 100–150 мл, с последующим выделением miR-15а и определением ее экспрессии с помощью обратной транскрипции и ПЦР в реальном времени.

**Результаты.** Впервые было обнаружено достоверную разницу (p<0,05) между средними значениями экспрессии miR-15а в моче больных с ПКР, доброкачественными опухолями почек и здоровых людей: 2,50E-01±2,72E-01 УО против 1,32E-03±3,90E-03 против 3,36E-07±1,04E-07 УО соответственно. Наблюдали корреляцию между размером ПКР и уровнем экспрессии miR-15а (r=0,87). Чувствительность и специфичность при дифференциации ПКР и доброкачественных опухолей почек при пороговом значении 03±5,18E-03 УО составляли 98,1% и 100% соответственно.

**Заключение.** Определенная в моче miR-15а может использоваться в качестве биомаркера ПКР для диагностики данной патологии. Необходимы дальнейшие исследования с включением большего количества больных с разными гистологическими подтипами ПКР и степенями его дифференциации, доброкачественными опухолями почек для более углубленного анализа диагностической ценности miR-15а. Также необходимы дальнейшие исследования для выяснения причин гиперэкспрессии miR-15а в моче больных с ПКР, учитывая ее туморопротекторные свойства, описанные в литературе.

**Ключевые слова:** почечно-клеточный рак, биомаркер, микроРНК-15а, диагностика.

**The role of miRNA-15a in diagnostics of renal cell carcinoma**

**Yu. Mytskyk, V. Dosenko, Yu. Borys, T. Drevytska**

Renal cell carcinoma (RCC) – is the most common primary tumor of the kidney. The part of nondiagnostic percutaneous core biopsy (PCB) of the kidney varies from 5 to 40%. The application of imaging methods of examination, such as CT or MRI don't guarantee 100% sensitivity and specificity for diagnosis of RCC, remaining within 88–96%.

**The objective:** the goal of the investigation was to estimate the value of application of the miRNA-15a expression in urine as a biomarker of RCC.

**Patients and methods.** The study enrolled 67 adult patients with solid renal neoplasms: RCC (n=58), benign renal tumors (n=15). The medium age was 60,19±6,36 years, the medium size of the tumor was 7,01±2,08 sm. All patients were treated by surgery. One day before and after the 8th day after the surgery in all patients and once in 30 healthy volunteers without renal pathology 100–150 ml of urine was collected with further definition of expression by using reverse transcription and PCR in real time.

**Results.** For the first time significant difference (p<0,05) was detected between medium values of miR-15a expression in urine of the patients with RCC, benign renal tumors and healthy people: 2,50E-01±2,72E-01 УО vs 1,32E-03±3,90E-03 vs 3,36E-07±1,04E-07 УО accordingly. The strong correlation between the size of RCC and the level of miR-15a expression was observed (r=0,87). The sensitivity and specificity during differentiation of RCC and benign renal tumors using the threshold 03±5,18E-03 УО were 98,1% and 100% accordingly.

**Conclusion.** Application measured in urine miR-15a expression may be used as a biomarker of RCC. Further studies are required with inclusion of bigger quantity of patients with different histological subtypes of RCC and grades of differentiation, benign renal tumors for more depth analysis of diagnostic value of miR-15a. Further studies are needed for finding out the reason of miR-15a upregulation in urine of the patients with RCC, considering its tumor-protective features, which are described in literature.

**Key words:** renal cell carcinoma, biomarker, miRNA-15a, diagnostics.

**Сведения об авторах**

**Мыщик Юлиан Олегович** – Кафедра урологии ФПДО, кафедра радиологии и радиационной медицины Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Некрасова, 6; тел.: (032) 275-77-74. E-mail: mytskyk.yulian@i.ua

**Досенко Виктор Евгеньевич** – Отделение общей и молекулярной патофизиологии Института физиологии имени О.О. Богомольца НАН Украины, 01024, г. Киев, ул. Богомольца, 4

**Борис Юрий Богданович** – Кафедра урологии ФПДО, кафедра радиологии и радиационной медицины Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Некрасова, 6; тел.: (032) 275-77-74

**Древицкая Татьяна Игоревна** – Отделение общей и молекулярной патофизиологии Института физиологии им. О.О. Богомольца НАН Украины, 01024, г. Киев, ул. Богомольца, 4

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

- Pierorazio Phillip M., Michael H. et al. Management of Renal Masses and Localized Renal Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis // The Journal of Urology. – 2016. – Vol. 196, № 4. – P. 989–99.
- Blute Michael, Joel Prince, Eric Bultman et al. Predictors of non-diagnostic renal mass biopsy // The Journal of Urology. – 2015. – Vol. 193. № 4. – P. 532–533.
- Menogue Stuart R., Beverley A. O'Brien, Alexandra L. Brown et al. Percutaneous Core Biopsy of Small Renal Mass Lesions: A Diagnostic Tool to Better Stratify Patients for Surgical Intervention // BJU International. – 2013. –Vol. 111, № 4. – P. 146–151.
- Zhang Hanmei, Qi Gan, Yinghua Wu et al. Diagnostic Performance of Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging in Differentiating Human Renal Lesions (Benignity or Malignancy): A Meta-Analysis // Abdominal Radiology. – 2016. – Vol. 41, №10. – P. 1997–2010.
- Kim See Hyung, Chan Sun Kim, Mi Jeong Kim et al. Differentiation of Clear Cell Renal Cell Carcinoma From Other Subtypes and Fat-Poor Angiomyolipoma by Use of Quantitative Enhancement Measurement During Three-Phase MDCT // American Journal of Roentgenology. – 2016. – Vol. 206, № 1. – P. 21–28.
- Fujii Y., Saito K., Iimura Y. et al. Incidence of Benign Pathologic Lesions at Nephrectomy for Renal Masses Presumed to Be Stage I Renal Cell Carcinoma in Japanese Patients: Impact of Sex, Age, and Tumor Size // ASCO Meeting Abstracts. – 2011. – № 7 (29). – P. 374.
- Строй О.О., Банира О.Б., Шуляк О.В. Цінність Мікро-РНК-508-3р у діагностиці раку нирки // Український Медичний Часопис. – 2012. – № 2. – С. 1–3.
- Chen Xuanyu, Xuegang Wang, Anming Ruan et al. MiR-141 is a Key Regulator of Renal Cell Carcinoma Proliferation and Metastasis by Controlling EphA2 Expression. Clinical Cancer Research. – 2014. – № 10 (20). – P. 2617–30.
- Vergho Daniel, Susanne Kneitz, Andreas Rosenwald et al. Combination

- of Expression Levels of miR-21 and miR-126 Is Associated with Cancer-Specific Survival in Clear-Cell Renal Cell Carcinoma // BMC Cancer. – 2014. – № 14 (25). – P. 1–10.
10. Teixeira Ana L., Marta Ferreira, Joana Silva et al. Higher Circulating Expression Levels of miR-221 Associated with Poor Overall Survival in Renal Cell Carcinoma Patients // Tumour Biology. – 2014. – № 5 (35). – P. 4057–66.
11. Iwamoto Hideto, Yusuke Kanda, Takehiro Sejima et al. Serum miR-210 as a Potential Biomarker of Early Clear Cell Renal Cell Carcinoma // International Journal of Oncology. – 2014. – № 1 (44). – P. 53–58.
12. Spek A., Szabados B., Ziegelmeier B. et al. Clinical Usage of Different Guidelines in Routine Management, Therapy and Follow-Up of Patients with Renal Cell Cancer in Germany // Urologia Internationalis. – 2016. – № 1. – P. 1–5.
13. Terzuoli Erika, Sandra Donnini, Federica Finetti et al. Linking Microsomal Prostaglandin E Synthase-1/PGE-2 Pathway with miR-15a and -186 Expression: Novel Mechanism of VEGF Modulation in Prostate Cancer // Oncotarget. – 2016. – № 1. – P. 2–6.
14. Zhu Kang, Ying He, Cui Xia et al. MicroRNA-15a Inhibits Proliferation and Induces Apoptosis in CNE1 Nasopharyngeal Carcinoma Cells // Oncology Research. – 2016. – № 3 (24). – P. 145–51.
15. Gao Shen-Meng, Chong-Yun Xing, Chi-Qi Chen. et al. MiR-15a and miR-16-1 inhibit the Proliferation of Leukemic Cells by down-Regulating WT1 Protein Level // Journal of Experimental & Clinical Cancer Research. – 2011. – № 30. – P. 110.
16. Alderman Christopher, Ayoub Sehlaoui, Zhaoyang Xiao et al. MicroRNA-15a inhibits the Growth and Invasiveness of Malignant Melanoma and Directly Targets on CDCA4 Gene // Tumour Biology. – 2016. – № 4. – P. 1–6.
17. Xie T., Liu P., Chen L. et al. MicroRNA-15a down-regulation is Associated with Adverse Prognosis in Human Glioma // Clinical & Translational Oncology. – 2015. – № 7 (17). – P. 504–10.
18. Shinden Yoshiaki, Sayuri Akiyoshi, Hiroki Ueo et al. Diminished Expression of MiR-15a Is an Independent Prognostic Marker for Breast Cancer Cases // Anticancer Research. – 2015. – № 1 (35). – P. 123–27.
19. Brandenstein Melanie, Jency J. Pandarakalam, Lukas Kroon et al. MicroRNA 15a, Inversely Correlated to PKC $\delta$ , Is a Potential Marker to Differentiate between Benign and Malignant Renal Tumors in Biopsy and Urine Samples // The American Journal of Pathology. – 2012. – № 5 (180). – P. 1787–97.

Статья поступила в редакцию 16.03.17

## НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

### ПРОСТУДА НАЗВАНА ОДНИМ ИЗ ФАКТОРОВ РИСКА СЕРДЕЧНОГО ПРИСТУПА

Респираторные инфекции делают сердце человека более уязвимым. Австралийские ученые выяснили, что в течение недели после болезни риск сердечного приступа возрастает в 17 раз.

В исследовании приняли участие 578 человек, перенесших сердечный приступ вследствие закупорки коронарной артерии.

Все участники эксперимента предоставили данные о перенесен-

ных ранее заболеваниях, в том числе о пневмонии, гриппе, бронхите, фарингите и рините.

Оказалось, что воспалительные заболевания органов дыхания могут стать причиной развития сердечного приступа: 17% респондентов перенесли сердечный приступ в течение недели после простуды. Повышенный риск сохранялся в течение месяца. При этом более "мягкие" формы болезни (напри-

мер, ринит и фарингит) были связаны с низкой вероятностью сердечного приступа, и все же она оставалась в 13 раз выше нормы.

По мнению ученых объяснение такой зависимости кроется в повышенной свертываемости крови и наличии в организме после простуды токсинов и воспалительных процессов, повреждающих кровеносные сосуды.

<http://www.vokrugsveta.ru>