

ацетоновый экстракт показал 81,45% , а 50% этанольный экстракт 65,30% процент ингибирования и соответственно для них  $IC_{50}$  имеет значение 5,12 мг/мл и 4,86мг/мл.

Экстракты надземной части *A. vulgaris* по сравнению с экстрактами корня показали меньшую активность в ингибировании  $\alpha$  - глюкозидазы (рисунок 2).

Из исследованных экстрактов надземной части 70% ацетоновый экстракт проявил максимальное ингибирование  $\alpha$ -глюкозидазы. Таким образом, процент ингибирования этого экстракта при максимальной концентрации 7.00 мг/мл составил 63,08%, а  $IC_{50}$ -6,02мг/мл. Из этого следует что, ингибиторная  $\alpha$ -глюкозидазная активность 70% ацетонового экстракта ниже по сравнению с положительным контролем ( для акарбозы  $IC_{50}$  =3,32 мг/мл). Водно-этанольные экстракты надземной части характеризовались меньшей ингибиторной активностью: для 70% этанольного экстракта  $IC_{50}$  =6,67, для 50% этанольного экстракта  $IC_{50}$  = 5,59 мг/мл.

Полученные результаты показывают, что ФС *A. vulgaris* обладают выраженной  $\alpha$ -глюкозидазной ингибиторной активностью. Наиболее эффективным является суммарные композиции ФС 70% этанольного экстракта корня.  $IC_{50}$  этого экстракта, в 1,8 раз превышает действие акарбозы. Установленные данные могут быть использованы для получения растительных антидиабетических средств в терапии дополнительного лечения СД 2-го типа.

#### Литература

- 1 Gomathi D., Kalaiselvi M., Uma Ch. *In vitro*  $\alpha$ -amylase and  $\alpha$ -glucosidase inhibitory effects of ethanolic extract of *Evolvulus Alsinoides* (L). // International Research Journal of Pharmacy. – 2012. №3 (3). - С. 226-229.
- 2 World Health Organization Consultation: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of a WHO Consultation Geneva, 1999. – 254 p.
- 3 Гольденберг М.В., Загайко А.Л., Красильникова О.А., Карнаух Э.В. Биохимические механизмы защитного действия полифенолов винограда при сахарном диабете // IV Международная студенческая электронная научная конференция: «Студенческий научный форум» - Украина, 2012. – С. 45-47.
- 4 Виноградов В.М., Виноградова Т.А., Гатьев Б.Н. Справочник по траволечению детей и взрослых. - СПб., 1996. - С. 127–128.
- 5 Андреева В.Ю., Калинкина Г.И.. Исследование химического состава надземной части манжетки обыкновенной *Alchemilla vulgaris* // Химия растительного сырья. – 2000. - №2. – С.79-85.
- 6 Зорина Е.В. Фармакогностическое изучение видов рода *Alchemilla vulgaris*. // дисс... канд. фарм. наук. –М.. 2009. – 21 с.
- 7 Narkhede M.B., Ajimire P.V., Wagh A.E., Manoj M., Shivashanmugam A.T. *In vitro* antidiabetic activity of *Caesalpinia digyna* (R.) methanol root extract // Asian Journal of Plant Science and Research. – 2011. - №1 (2). – P. 101-106.
- 8 Sabitha V., Panneerselvam K., Ramachandran S.. *In vitro*  $\alpha$ -glucosidase and  $\alpha$ -amylase enzyme inhibitory effects in aqueous extracts of *Abelmoscuscusculentus* (L.) Moench // Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine. – 2012. – V. 81. - P.162-164.
- 9 Sakthi Priyadarsini S., Vadivu R., Jayshree N. In vitro and In vivo antidiabetic activity of the leaves of *Ravenala madagascariensis* Sonn., on alloxan induced diabetic rats // Journal of Pharmaceutical Science and Technology. – 2010. - № 2 (9). - P. 312-317.

УДК 612.23

Т.Д. Укбаева, А.Е. Кеулімжаева

Л. Н. Гумилев атындағы Еуразия Ұлттық Университеті, Астана қ., Қазақстан

e-mail: shona\_05.92@mail.ru

#### Онкологиялық патологиядағы микро-РНК ролі

Мақалада микро-РНК экспрессиясының профілі мен ісіктің фенотипі арасындағы өзара байланысы талданды, сонымен қатар, клиникалық практикада микро-РНК қолдану мүмкіндігі талқыланды.

**Түйін сөздер:** микро-РНК, болжам факторлары, предикторлы факторлар, микро-РНК экспрессиясы, сүт безі ісігі, эстроген рецепторы, лимфолейкоз, делеция

Т. Д. Укбаева, А. Е. Кеулімжаева

#### Роль микро-РНК при онкологической патологии

В этом обзоре анализируется взаимосвязь между профилем экспрессии микро-РНК и фенотипом опухоли, а также обсуждается возможное применение микро-РНК в клинической практике.

**Ключевые слова:** микро-РНК, факторы прогноза, предикторные факторы, экспрессия генов, рак молочной железы, эстроген рецептор, лимфолейкоз, делеция

T. D Ukbaeva, A. E Keulimzhaeva  
**The role of Micro-RNA in cancer**

This review explores the relationship between the expression profile of micro-RNA, and the phenotype of the tumor, and discusses the possible use of the micro-RNA in clinical practice.

Keywords: micro-RNA, prognostic factors, the predictor factors, gene expression, mammary cancer, estrogen receptors, lymphatic leukemia, deletion

Микро-РНК сау жасушаларда ген экспрессиясын негізгі реттеуші болып табылады. Қатерлі ісіктер жасушаның ретсіз бөлінуімен сипатталады, олардың фенотипі әр түрлі гендердің экспрессиясының бұзылуымен анықталады. Сондықтан да, микро-РНК түзілуі әр түрлі ісік жасушаларында бұзылған. Микро-РНК аберрантты экспрессиясы мутацияның, микро-РНК кодтайтын гендердің метилденуінің нәтижесі болуы мүмкін [1]. Бұл гендердің көпшілігі геномның әлсіз сайттарында және бөліктерінде локализацияланған, бұл олардың қатерлі ісік жасушаларындағы жиі делециясын немесе амплификациясын түсіндіреді. Сроце тобымен жүргізілген зерттеулер созылмалы лимфолейкоз жасушасындағы хромосома 13q14 бөлігінің жиі делециясы екі микро-РНК-ның: микро-РНК-15а, микро-РНК-16-1 жұмысының бұзылуына алып келеді [2]. Бұл микро-РНК канцерогенездегі микро-РНК функциясын зерттеу барысында ашылған микро-РНК онкосупрессорлар. Кейінгі зерттеулерде ісік жасушаларындағы микро-РНК экспрессиясының бұзылуы қалыпты ұлпалардың жасушаларымен салыстырғанда жиі құбылыс екендігін көрсетті [3]. Бұл әрі қарайғы ісік фенотипінің қалыптасуына алып келетін өзгерістерді зерттеу қажеттілігін анықтайды.

*Микро-РНК профилі бойынша ісіктердің классификациясы.* Барлық ісіктердің 4 % ұлпалық тиістілігі белгісіз. Сау ағзада микро-РНК экспрессиясының профилі арнайы ұлпалық сипатқа ие. Сонымен қатар, ол ағзаның даму фазасы үшін және жасуша дифференциясының деңгейіне арнайы [3]. Зерттеулер ісік және өзгеріссіз жасушалар арасындағы микро-РНК экспрессиясының айырмашылықтарын көрсетті, бұл ретте ісіктерде арнайы ұлпалық микро-РНК экспрессиясы да сақталады [3, 4]. Сондықтан микро-РНК ұлпалық тиістілігі белгісіз ісік табиғатын анықтауға көмектесе алады. Зерттеулердің бірінде 336 алғашқы және метастатикалық ісіктердің үлгілері 48 микро-РНК экспрессиясы бойынша классификацияланды, ол гистологиялық тип тармағы белгілі ісік үлгілерін жай қарау, ісіктердің ұлпалық тиістілігін 86 % жағдайларда, 76 % метастатикалық ісіктерді қосқанда дұрыс анықтауға мүмкіндік берді [5].

Жақында микро-РНК экспрессияларын SFSSClass [Simultaneous Feature (miRNA) and Sample (tissue) Selection] деп аталатын есептеуіш зерттеулер көмегімен талдауға негізделген жаңа классификацияланған жүйе қолданысқа енгізілуге ұсынылды [6]. Авторлар осы классификациялық техниканы алдыңғы зерттеулерге сүйене отырып жасады. Ісік ұлпасының микро-РНК зерттеуге арналған әдебиеттерді талдай отырып, зерттеушілер әр түрлі ісіктердегі экспрессиясы анағұрлым өзгерген микро-РНК «модульдерін» анықтай алды. 100 ұлпалық арнайы микро-РНК белгілі болды. Авторлар микро-РНК берілген жинағын дифференциациялауы төмен болған ісіктердің мүшелік тиістілігін анықтау үшін қолданды, осылайша оның мРНК қолданумен салыстырғандағы жоғары дәлдігін көрсетті [7].

Осылайша микро-РНКда төмен дифференциацияланған және біріншілік ошағы белгісіз метастатикалық ісіктердің ұлпалық тиістілігін анықтау мақсатында қолдануда айтарлықтай потенциал бар.

*Сүт безі ісігіндегі микро-РНК рөлі.* Микро-РНК экспрессиясының профилінің қалыпты және ісік жасушаларының арасында ерекшеленетін ескере отырып, зерттеушілер ісік тип тармақтарының арасындағы айырмашылықтарды және олардың арнайы онкогенді қасиеттерімен микро-РНК экспрессиясының профилі бойынша анықтау мүмкіндігі туралы сұрақ қойды. Зерттеулерді жүргізу барысында микро-РНК экспрессиясының профилі арнайы онкогенді мутациялардың бар немесе жоқ болуымен байланысты екендігі белгілі болды. Микро-РНК реттелуі және мРНК-нысандары бұзылуы арасындағы байланыс анықталды [8]. Бұлардың барлығы кейбір уникальді генді байланыстарды шешуге мүмкіндік береді.

Сүт безі ісігі дәстүрлі тұрғыда 4 тип тармағына классификацияланады: базальды, люминальды А, люминальды В және оң HER-2. Бұл классификация гендердің экспрессиясының әр түрлі болуына негізделген. Сүт безі ісігінің базальды және люминальды тип тармақтарында микро-РНК бірдей емес экспрессияланатындығы табылды [9]. Эстроген-рецептор оң ісіктер, прогестерон-рецептор оң ісіктер және HER-2 / neu-оң ісіктері де микро-РНК экспрессиясының профилі бойынша ажыратылады [10-13]. Люминальды немесе базальды тип тармағымен ассоциацияланған кейбір микро-РНК сәйкесінше олардың эпителиальды және миоэпителиальды табиғатын көрсетеді. Мысалы, микро-РНК-200 экспрессиясының өзгерісі люминальды тип тармағымен ассоциацияланған [14].

Микро-РНК-200 жасуша арқылы эпителиальды фенотиптің сақталуын эпителиальды-мезенхималық тасымалға (ЭМП) — ісік жасушаларының метастазирленуге қабілетін анықтайтын процеске жағдай жасайтын ZEB1 және ZEB2 гендердің «цинковых пальцев» ингибирлеу жолымен реттейді [14]. Сүт безі ісігі жасушаларының базальді тип тармағындағы микро-РНК-200 төмен мағынасы осындай ісіктердің жоғары метастатикалық потенциалын түсіндіреді [15]. Бұдан басқа микро-РНК-200 жасушалық инвазияның теріс реттеуге қатысады, ол эпидермальды өсу факторының с рецептор сигналдарымен түсіндіріледі. Сондықтан микро-РНК-200 төмен экспрессиясы ісік жасушаларының инвазияға жоғары потенциалымен ассоциацияланған [16].

Сонымен қатар, үш еселік келеңсіз сүт безінің ісігінде микро-РНК-145 экспрессиясының төмендеуі байқалады [17]. Берілген молекула қалыпты миоэпителиальды жасушаларда айрықша экспрессияланады. Микро-РНК-145 экспрессиясының төмендеуі гиперпластикалық жолдарда анықталады және сүт безінің миоэпителиальды ұлпасының құрылымдық өзгерісінің бір себебі болып табылады [18]. Микро-РНК-145 сүт безі ісігі жасуша культурасына енгізу, ісік жасушаларының апоптозы күшейетіндігі байқалады [19]. Сонымен қатар, микро-РНК-145 жасушаның инвазияға және метастазирленуге қабілетін посттранскрипциялы ген экспрессиясын метастазирлеу — MUC-1 (муцин-1) төмендету жолымен төмендетеді [20].

Метастазалы сүт безінің ісіктері үшін немесе жоғары пролиферативті индексті let-7 экспрессиясының жоғарлауы тән, бұл жағымсыз болжамы бар ауру топтарын анықтауға мүкіндік береді [21]. Let-7 гені микро-РНК үлкен тобына бастама береді, алғашқы болып ашылған микро-РНК біреуі болып саналады. Берілген молекула gas және c-myc гендерінің функциясының реттелуіне қатысады [22].

Осылайша болашақта микро-РНК аз ғана жиыны көмегімен сүт безі ісігінің тип тармағын анықтауға, тіпті ісіктердің биологиялық қасиеттерін болжауға мүмін болады. Қазіргі уақытта бұл үшін жүздеген мРНК экспрессия профилін білу қажет, ол микро-РНК мРНК салыстырғандағы предиктивті қабілеттерінің мүмін болатын мағыналығын білдіреді.

#### Әдебиеттер

1. Lujambio A., Calin G. A., Villanueva A. et al. A micro RNA DNA methylation signature for human cancer metastasis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* — 2008, 105, 13556-13561.
2. Calin G. A., Dumitru C. D., Shimizu M. et al. Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* — 2002, 99, 15524-15529.
3. Lu J., Getz G., Miska E. A. et al. MicroRNA expression profiles classify human cancers. *Nature.* — 2005, 435, 834-838.
4. Volinia S., Calin G. A., Liu C. G. et al. A micro RNA expression signature of human solid tumors defines cancer gene targets. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* — 2006, 103, 2257-2261.
5. Rosenfeld N., Aharonov R., Meiri E. et al. MicroRNAs accurately identify cancer tissue origin. *Nat. Biotechnol.* — 2008, 26, 462-469.
6. Mitra R., Bandyopadhyay S., Maulik U., Zhang M. Q. et al. SFSS Class: an integrated approach for miRNA based tumor classification. *BMC Bioinform.* — 2010, 11 (Suppl.1), S22.
7. Bandyopadhyay S., Mitra R., Maulik U., Zhang M. Q. et al. Development of the human cancer microRNA network. *Silence.* — 2010, 1, 6.
8. O'Day, E. and Lal, A. MicroRNAs and their target gene networks in breast cancer. *Breast Cancer Res.* — 2010, 12, 201
9. Sotiropoulos C. and Puzstai L. Gene-expression signatures in breast cancer. *N. Engl. J. Med.* — 2009, 360, 790-800.
10. Blenkinson C., Goldstein L. D., Thorne N. P. et al. MicroRNA expression profiling of human breast cancer identifies new markers of tumor subtype. *Genome Biol.* — 2007, 8, R214
11. Mattie M. D., Benz C. C., Bowers J. et al. Optimized high-throughput microRNA expression profiling provides novel biomarker assessment of clinical prostate and breast cancer biopsies. *Mol. Cancer.* — 2006, 5, 24.
12. Lowery A. J., Miller N., Devaney A. et al. MicroRNA signatures predict oestrogen receptor, progesterone receptor and HER2 / neu receptor status in breast cancer. *Breast Cancer Res.* — 2009, 11, R27.
13. Iorio M. V., Ferracin M., Liu C. G. et al. MicroRNA gene expression deregulation in human breast cancer. *Cancer Res.* — 2005, 65, 7065-7070.
14. Park S. M., Gaur A. B., Lengyel E. et al. The miR-200 family determines the epithelial phenotype of cancer cells by targeting the E-cadherin repressors ZEB1 and ZEB2. *Genes Dev.* — 2008, 22, 894-907.
15. Baffa R., Fassan M., Volinia S. et al. MicroRNA expression profiling of human metastatic cancers identifies cancer gene targets. *J. Pathol.* — 2009, 219, 214-221.
16. Uhlmann S., Zhang J. D., Schwager A. et al. miR-200bc / 429 cluster targets PLC gamma1 and differentially regulates proliferation and EGF-driven invasion than miR-200a / 141 in breast cancer. *Oncogene.* — 2010, 29, 4297-4306.
17. Sachdeva M. and Mo Y. Y. miR-145-mediated suppression of cell growth, invasion and metastasis. *Am. J. Transl. Res.* — 2010, 2, 170-180.
18. Sempere L. F., Christensen M., Silahatoglu A. et al. Altered microRNA expression confined to specific epithelial cell subpopulations in breast cancer. *Cancer Res.* — 2007, 67, 11612-11620
19. Spizzo R., Nicoloso M. S., Lupini L. et al. miR-145 participates with TP53 in a death-promoting regulatory loop and targets estrogen receptor-alpha in human breast cancer cells. *Cell Death Differ.* — 2010, 17, 246-254.
20. Sachdeva M. and Mo Y. Y. MicroRNA-145 suppresses cell invasion and metastasis by directly targeting mucin 1. *Cancer Res.* — 2010, 70, 378-387.
21. Yu F., Yao H., Zhu P. et al. Let-7 regulates self renewal and tumorigenicity of breast cancer cells. *Cell.* — 2007, 131, 1109-1123.
22. Akao Y., Nakagawa Y., Naoe T. let-7 microRNA functions as a potential growth suppressor in human colon cancer cells. *Biol Pharm Bull.* — 2006; 29: 903-6.