

ISSN 2224-5227

2016 • 2

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ  
ҰЛТТЫҚ ҒЫЛЫМ АКАДЕМИЯСЫНЫҢ  
**БАЯНДАМАЛАРЫ**

**ДОКЛАДЫ**

НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК  
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

**REPORTS**

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES  
OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

ЖУРНАЛ 1944 ЖЫЛДАН ШЫҒА БАСТАҒАН  
ЖУРНАЛ ИЗДАЕТСЯ С 1944 г.  
PUBLISHED SINCE 1944



Бас редактор  
ҚР ҰҒА академигі **М.Ж. Жұрынов**

Редакция алқасы:

хим.ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Әдекенов С.М.** (бас редактордың орынбасары), эк.ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Әділов Ж.М.**, мед. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Арзықұлов Ж.А.**, техн. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Бишімбаев У.К.**, а.-ш.ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Есполов Т.И.**, техн. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Мұтанов Г.М.**, физ.-мат.ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Өтелбаев М.О.**, пед. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Пралиев С.Ж.**, геогр.ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Северский И.В.**; тарих.ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Сыдықов Е.Б.**, физ.-мат.ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Тәкібаев Н.Ж.**, физ.-мат.ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА академигі **Харин С.Н.**, тарих ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Әбүсейітова М.Х.**, экон. ғ. докторы, проф., ҰҒА корр. мүшесі **Бейсембетов И.К.**, биол. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Жамбакин К.Ж.**, тарих ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Кәрібаев Б.Б.**, мед. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Локшин В.Н.**, геол.-мин. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Өмірсеріков М.Ш.**, физ.-мат. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Рамазанов Т.С.**, физ.-мат. ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Садыбеков М.А.**, хим.ғ. докторы, проф., ҚР ҰҒА корр. мүшесі **Сатаев М.И.**; ҚР ҰҒА құрметті мүшесі, а.-ш.ғ. докторы, проф. **Омбаев А.М.**

Редакция кеңесі:

Украинаның ҰҒА академигі **Гончарук В.В.** (Украина), Украинаның ҰҒА академигі **Неклюдов И.М.** (Украина), Беларусь Республикасының ҰҒА академигі **Гордиенко А.И.** (Беларусь), Молдова Республикасының ҰҒА академигі **Дука Г.** (Молдова), Тәжікстан Республикасының ҰҒА академигі **Илолов М.И.** (Тәжікстан), Қырғыз Республикасының ҰҒА академигі **Эркебаев А.Э.** (Қырғызстан), Ресей ҒА корр. мүшесі **Величкин В.И.** (Ресей Федерациясы); хим.ғ. докторы, профессор **Марек Сикорски** (Польша), тех.ғ. докторы, профессор **Потапов В.А.** (Украина), биол.ғ. докторы, профессор **Харун Парлар** (Германия), профессор **Гао Энджун** (КХР), филос. ғ. докторы, профессор **Стефано Перни** (Ұлыбритания), ғ. докторы, профессор **Богуслава Леска** (Польша), философия ғ. докторы, профессор **Полина Прокопович** (Ұлыбритания), профессор **Вуйцик Вольдемар** (Польша), профессор **Нур Изура Уздир** (Малайзия), д.х.н., профессор **Нараев В.Н.** (Ресей Федерациясы)

Главный редактор  
академик НАН РК **М.Ж. Журинов**

Редакционная коллегия:

доктор хим. наук, проф., академик НАН РК **С.М. Адекенов** (заместитель главного редактора), доктор экон. наук, проф., академик НАН РК **Ж.М. Адилов**, доктор мед. наук, проф., академик НАН РК **Ж.А. Арзыкулов**, доктор техн. наук, проф., академик НАН РК **В.К. Бишимбаев**, доктор сельскохозяйств. наук, проф., академик НАН РК **Т.И. Есполов**, доктор техн. наук, проф., академик НАН РК **Г.М. Мутанов**, доктор физ.-мат. наук, проф., академик НАН РК **М.О. Отелбаев**, доктор пед. наук, проф., академик НАН РК **С.Ж. Пралиев**, доктор геогр. наук, проф., академик НАН РК **И.В. Северский**; доктор ист. наук, проф., академик НАН РК **Е.Б. Сыдыков**, доктор физ.-мат. наук, проф., академик НАН РК **Н.Ж. Такибаев**, доктор физ.-мат. наук, проф., академик НАН РК **С.Н. Харин**, доктор ист. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **М.Х. Абусейтова**, доктор экон. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **И.К. Бейсембетов**, доктор биол. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **К.Ж. Жамбакин**, доктор ист. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **Б.Б. Карибаев**, доктор мед. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **В.Н. Локшин**, доктор геол.-мин. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **М.Ш. Омирсериков**, доктор физ.-мат. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **Т.С. Рамазанов**, доктор физ.-мат. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **М.А. Садыбеков**, доктор хим. наук, проф., чл.-корр. НАН РК **М.И. Сатаев**; почетный член НАН РК, доктор сельскохозяйств. наук, проф., **А.М. Омбаев**

Редакционный совет:

академик НАН Украины **Гончарук В.В.** (Украина), академик НАН Украины **И.М. Неклюдов** (Украина), академик НАН Республики Беларусь **А.И.Гордиенко** (Беларусь), академик НАН Республики Молдова **Г. Дука** (Молдова), академик НАН Республики Таджикистан **М.И. Илолов** (Таджикистан), член-корреспондент РАН **Величкин В.И.** (Россия); академик НАН Кыргызской Республики **А.Э. Эркебаев** (Кыргызстан), д.х.н., профессор **Марек Сикорски** (Польша), д.т.н., профессор **В.А. Потапов** (Украина), д.б.н., профессор **Харун Парлар** (Германия), профессор **Гао Энджун** (КНР), доктор философии, профессор **Стефано Перни** (Великобритания), доктор наук, профессор **Богуслава Леска** (Польша), доктор философии, профессор **Полина Прокопович** (Великобритания), профессор **Вуйчик Вольдемар** (Польша), профессор **Нур Изура Удзир** (Малайзия), д.х.н., профессор **В.Н. Нараев** (Россия)

«Доклады Национальной академии наук Республики Казахстан» ISSN 2224-5227

Собственник: Республиканское общественное объединение «Национальная академия наук Республики Казахстан» (г. Алматы)

Свидетельство о постановке на учет периодического печатного издания в Комитете информации и архивов Министерства культуры и информации Республики Казахстан №5540-Ж, выданное 01.06.2006 г.

Периодичность: 6 раз в год. Тираж: 2000 экземпляров

Адрес редакции: 050010, г.Алматы, ул.Шевченко, 28, ком.218-220, тел. 272-13-19, 272-13-18

<http://nauka-nanrk.kz> [reports-science.kz](http://reports-science.kz)

Адрес типографии: ИП «Аруна», г.Алматы, ул.Муратбаева, 75

©Национальная академия наук Республики Казахстан, 2016 г.

E d i t o r - i n - c h i e f

**M.Zh. Zhurinov**, academician of NAS RK

Editorial board:

**S.M. Adekenov** (deputy editor in chief), Doctor of Chemistry, prof., academician of NAS RK; **Zh.M. Adilov**, Doctor of Economics, prof., academician of NAS RK; **Zh.A. Arzykulov**, Doctor of Medicine, prof., academician of NAS RK; **V.K. Bishimbayev**, Doctor of Engineering, prof., academician of NAS RK; **T.I. Yespolov**, Doctor of Agriculture, prof., academician of NAS RK; **G.M. Mutanov**, Doctor of Physics and Mathematics, prof., academician of NAS RK; **M.O. Otelbayev**, Doctor of Physics and Mathematics, prof., academician of NAS RK; **S.Zh. Praliyev**, Doctor of Education, prof., academician of NAS RK; **I.V. Seversky**, Doctor of Geography, prof., academician of NAS RK; **Ye.B. Sydykov**, Doctor of Historical Sciences, prof., academician of NAS RK; **N.Zh. Takibayev**, Doctor of Physics and Mathematics, prof., academician of NAS RK; **S.N. Kharin**, Doctor of Physics and Mathematics, prof., academician of NAS RK; **M.Kh. Abuseitova**, Doctor of Historical Sciences, prof., corr. member of NAS RK; **I.K. Beisembetov**, Doctor of Economics, prof., corr. member of NAS RK; **K.Zh. Zhambakin**, Doctor of Biological Sciences, prof., corr. member of NAS RK; **B.B. Karibayev**, Doctor of Historical Sciences, prof., corr. member of NAS RK; **V.N. Lokshin**, Doctor of Medicine, prof., corr. member of NAS RK; **M.Sh. Omirserikov**, Doctor of Geology and Mineralogy, prof., corr. member of NAS RK; **T.S. Ramazanov**, Doctor of Physics and Mathematics, prof., corr. member of NAS RK; **M.A. Sadybekov**, Doctor of Physics and Mathematics, prof., corr. member of NAS RK; **M.I. Satayev**, Doctor of Chemistry, prof., corr. member of NAS RK; **A.M. Ombayev**, Honorary Member of NAS RK, Doctor of Agriculture, prof.

Editorial staff:

**V.V. Goncharuk**, NAS Ukraine academician (Ukraine); **I.M. Neklyudov**, NAS Ukraine academician (Ukraine); **A.I. Gordienko**, NAS RB academician (Belarus); **G. Duca**, NAS Moldova academician (Moldova); **M.I. Iolov**, NAS Tajikistan academician (Tajikistan); **A.E. Erkebayev**, NAS Kyrgyzstan academician (Kyrgyzstan); **V.I. Velichkin**, RAS corr.member (Russia); **Marek Sikorski**, Doctor of Chemistry, prof. (Poland); **V.A. Potapov**, Doctor of Engineering, prof. (Ukraine); **Harun Parlar**, Doctor of Biological Sciences, prof. (Germany); **Gao Endzhun**, prof. (PRC); **Stefano Perni**, Doctor of Philosophy, prof. (UK); **Boguslava Leska**, dr, prof. (Poland); **Pauline Prokopovich**, Doctor of Philosophy, prof. (UK); **Wójcik Waldemar**, prof. (Poland), **Nur Izura Udzir**, prof. (Malaysia), **V.N. Narayev**, Doctor of Chemistry, prof. (Russia)

**Reports of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan.**

ISSN 2224-5227

Owner: RPA "National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan" (Almaty)

The certificate of registration of a periodic printed publication in the Committee of Information and Archives of the Ministry of Culture and Information of the Republic of Kazakhstan N 5540-Ж, issued 01.06.2006

Periodicity: 6 times a year

Circulation: 2000 copies

Editorial address: 28, Shevchenko str., of.219-220, Almaty, 050010, tel. 272-13-19, 272-13-18,

<http://nauka-nanrk.kz/> [reports-science.kz](http://reports-science.kz)

Address of printing house: ST "Aruna", 75, Muratbayev str, Almaty

© National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan, 2016

## THE ROLE OF LET 7 AND MIR -125 IN THE PATHOGENESIS OF LUNG CANCER

**Bulgakova, O.V<sup>1</sup> Kussainova, A.A<sup>2</sup> Bersimbaev I.R<sup>3</sup>**

L.N. Gumilyov Eurasian National University, Astana, Kazakhstan  
[obulgakova330@gmail.com](mailto:obulgakova330@gmail.com)

**Key words: microRNA, let-7, miR-125, radon, lung cancer**

**Abstract.** At the present time, the global medicine is dealing with a very challenging problem, which is widely spread cancer – one of the most leading diseases in human mortality – that has different etiologies. Annual increase in the number of patients with malignancies is 5% in the Republic of Kazakhstan. Among diverse malignant tumors, lung cancer is under intensive investigations due to the reasons that this disease is widespread, hard to diagnose in early stages, has various clinical and morphological manifestations, and it is characterized with early metastasis and ineffectiveness in therapy. Analysis of the recent literature allowed concluding that miRNAs are intensively involved in the regulation of cellular processes; therefore, miRNAs can be utilized as biomarkers for the early diagnosis of tumor formation. Some studies have shown that reduction in the expression of let-7 and miR-125 is associated with the lung cancer pathogenesis. Studies in the last years have demonstrated relationship between some miRNAs profile and the p53 gene expression level. However, it is important to note that, despite the evidence in the research papers on the involvement of miRNAs and the p53 gene in the lung cancer pathogenesis, molecular mechanisms of this process mostly remain unclear. Here, we review the current understanding of how let-7 and miRNA-125 exert antitumor effects through molecular mechanisms including p53 cell signaling.

УДК577.2

## РОЛЬ МИКРОРНК LET 7 И MIR -125 В ПАТОГЕНЕЗЕ РАКА ЛЕГКОГО.

**О.В. Булгакова,<sup>1</sup> А.А. Кусаинова,<sup>2</sup> Р.И. Берсимбаев<sup>3</sup>**

Евразийский национальный университет им. Л.Н. Гумилева, Астана, Казахстан  
[obulgakova330@gmail.com](mailto:obulgakova330@gmail.com)

**Ключевые слова: микроРНК, let-7, miR-125, радон, рак легкого**

**Аннотация.** В настоящее время перед мировой медициной остро стоит проблема распространения онкологических заболеваний различной этиологии, которые фиксируются повсеместно и занимают большую долю по смертности. Ежегодный прирост числа больных со злокачественными новообразованиями в Республике Казахстан составляет 5%. Среди многообразия злокачественных новообразований рак легкого привлекает к себе самое пристальное внимание ввиду его широкой распространенности, существующих трудностей своевременной диагностики, разнообразия клинических и морфологических проявлений, раннего метастазирования и недостаточной эффективности методов лечения. Анализ данных литературы последних лет позволил сделать вывод о вовлеченности микроРНК в регуляцию клеточных процессов, следовательно, микроРНК могут быть использованы в качестве биомаркеров для ранней диагностики опухолеобразования. Ряд исследований показал, что снижение уровня экспрессии let-7 и miR-125 ассоциировано с патогенезом рака легкого. Исследования последних лет свидетельствуют о взаимосвязи профиля некоторых микроРНК и уровня экспрессии гена p53. Однако важно отметить что, несмотря на имеющиеся данные литературы о вовлечении микроРНК и главного клеточного онкосупрессора - гена p53 в патогенез рака легкого, молекулярные механизмы данного процесса остаются во многом не выясненными. В

данном обзоре рассматривается участие микроРНК let-7 и miRNA-125 в молекулярных механизмах патогенеза рака легкого, включая p53 сигнальный путь.

В последнее десятилетие, некодирующие РНК (нкРНК) привлекают все больше внимания ученых по всему миру, эти небольшие молекулы способны регулировать множество клеточных процессов. У многоклеточных организмов, известно три основных класса малых нкРНК: микроРНК, малые интерферирующие и Piwi взаимодействующие РНК, которые связываясь с комплементарными последовательностями в матричных РНК регулируют экспрессию генов [1].

МикроРНК это одноцепочечные, короткие, некодирующие молекулы, длиной 19-24 нуклеотидов. МикроРНК могут быть закодированы в любом участке генома. Большинство (61%) генов микроРНК расположено в областях интронов белок кодирующих генов, тем не менее, гены микроРНК могут быть локализованы в области экзонов или межгенных областях. МикроРНК транскрибируются с помощью РНК-полимеразы II, некоторые – с помощью РНК-полимеразы III [2].

Сегодня описаны три основных механизма генной регуляции с помощью микроРНК: репрессия трансляции, прямая деградация мРНК и микроРНК-опосредованное разрушение мРНК. Выбор механизма регуляции зависит от степени комплементарности микроРНК к ее мРНК-мишени. МикроРНК в большинстве случаев связываются с неполной комплементарностью с мРНК-мишенью и осуществляют репрессию трансляции мРНК. Тем не менее, сейчас известны несколько микроРНК, которые напрямую разрушают мРНК-мишени [2].

Нарушения этого механизма обнаруживаются при самой разной патологии человека, в первую очередь в развитии неоплазий. В данном обзоре приводятся современные данные о функционировании микроРНК let 7 и miR-125 в клетке, а также о роли данных микроРНК в развитии отдельных онкологических заболеваний.

На данный момент считается, что около 30% генов человека регулируются с помощью микроРНК, включая гены, ответственные за клеточную пролиферацию и апоптоз. Исходя из того, что для большинства микроРНК мишенями служат гены, вовлеченные в контроль клеточного роста и программируемой гибели - основных процессов, нарушение которых лежит в основе канцерогенеза, микроРНК неизбежно вовлекаются в механизмы опухолеобразования [3]. Изменения в профиле микроРНК наблюдается в клетках различных опухолей.

Впервые ассоциация уровня экспрессии микроРНК с раком легкого была отмечена в 2004 году [4]. Takamizawa и др. [4] показали, что сниженная экспрессия let-7, связана с более короткой послеоперационной выживаемостью. Они подтвердили эти результаты, искусственно вводя микроРНК let-7 в клеточную линию аденокарциномы легкого A549. Наблюдаемая чрезмерная экспрессия заканчивалась торможением роста клеток. Более того, сверхэкспрессия let 7a приводила к остановке пролиферации клеточной линии A549 как *in vitro*, так и *in vivo* [5].

Одним из механизмов, лежащих в основе подавления пролиферации раковых клеток легкого, является ингибирование трансляции одной из мишеней let 7a – белка NIRF. NIRF формирует комплекс с гистондеацетилазой HDAC1 и связывается с метилированными регионами в промоторной области генов - онкосупрессоров, например p21/Waf1, и путем деацетилирования гистонов приводит к подавлению экспрессии последних (рис.1) [6]. МикроРНК let 7a вызывая деградацию мРНК белка NIRF, блокирует данный процесс, предотвращая тем самым ингибирование экспрессии онкосупрессоров.

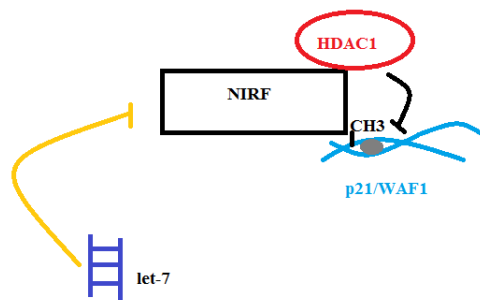


Рисунок 1 – Механизм ингибирования let 7a роста клеточной линии рака легкого A549 [He X., Duan C., Chen J., Ou-Yang X., Zhang Z. FEBS Letters, 2009]

Полученные, в ходе экспериментов на клеточной линии A549 результаты, заложили основы для дальнейших исследований молекулярных механизмов функции опухолевого супрессора let-7. 3'-нетранслируемые области онкогенов *h-ras*, *k-ras*, и *n-ras*, которые являются членами ГТФ-азной семьи RAS, содержат многократные let-7 связывающие участки. Экспрессия let-7, при раке легких была обратно пропорциональна экспрессии онкогенов *ras*. На основе этих результатов было сделано заключение, что let-7 является отрицательным регулятором онкогена *ras*. [6].

Помимо опухолей легкого снижение уровня let-7b и let-7i также связано с высоким риском заболевания лимфомой, в связи с чем уровень экспрессии данных микроРНК может быть использован как прогностический маркер течения заболевания [7].

МикроРНК let-7i также может служить маркером для гистологического анализа опухоли. Например, изменения экспрессии экстрацеллюлярной let-7i в крови пациентов, позволяют определить является ли опухоль простаты доброкачественной или злокачественной. Кроме того, удаление злокачественной опухоли простаты приводит к повышению уровня микроРНК let-7i в крови пациентов, перенесших оперативное вмешательство [8].

Встречающиеся в литературе, за частую противоположные данные о роли данного семейства микроРНК в канцерогенезе показывают, что функции let-7 до сих пор до конца не изучены, хотя эта микроРНК была открыта одной из первых. Данные литературы по изменению профиля экспрессии let-7 в зависимости от типа неоплазии представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Изменение уровня экспрессии семейства let-7 при различных типах раковых опухолей

Представители семейства let-7	Тип рака при котором уровень экспрессии снижается	Тип рака при котором уровень экспрессии повышается	Литературные источники
7a	Рак легкого		Takamizawa J. (2004) [4], Song RH. (2015) [9]
7a	Рак молочной железы		Wu J. (2015) [10]
7a	Рак поджелудочной железы		Appari M.(2014) [11]
7a	Меланома		Serguienko A. (2015) [12]
7b	Рак легкого		Chen Zh. (2015) [13]
7b	Рак яичников		Nam E. (2008) [14]
7b	Рак простаты		Schubert M. (2013)[15]
7c	Рак простаты		Schubert M. (2013) [15]
7c		Рак поджелудочной железы	Humeau M. (2015)[16]
7c	Рак молочной железы		Lee CH. (2013) [17]
7d	Рак полости рта		Chang CJ.(2011) [18]
7d	Рак простаты		Ramberg H. (2011) [19]
7e	Рак яичников		Cai J. (2013) [20]
7e	Немелкоклеточный рак легкого		Zhu (2014) [21]
7f	Рак легкого		Takamizawa J.(2004) [4]
7f		Рак желудка	Liu Wen-Jing (2015) [22]
7g	Рак желудка		Hu HQ. (2015) [23]
7g	Рак легкого		Capodanno A. (2013) [24]
7i		Рак желудка	Liu Wen-Jing (2015) [22]

Из данной таблицы становится видно, что let-7 может играть роль как онкосупрессора при одном типе рака, так и онкогена при другом.

Наиболее активное участие членов семейства let-7 в качестве онкосупрессоров наблюдается в патогенезе рака легкого. Причем уровень экспрессии микроРНК let-7 в значительной степени отличается и в здоровых тканях человека. Так, рядом исследователей было установлено, что наибольшая экспрессия указанной микроРНК наблюдается именно в легочной ткани [25]. Этот факт указывает на ключевую роль let-7 для дифференцировки клеток легочного эпителия в ходе эмбрионального развития. Изменение профиля let-7 уже во взрослом состоянии приводит к малигнизации легочной ткани. В связи с чем let-7 может быть использована в качестве предиктора развития процессов опухолеобразования в легких.

Какой механизм лежит в основе изменение уровня экспрессии let-7 в раковых клетках? Во-первых, следует обратить внимание на тот факт, что данная микроРНК является маркером степени

дифференцированности клеток, и полностью отсутствует в стволовых клетках [26]. В раковых клетках уровень зрелой let-7 падает, несмотря на то, что первичный транскрипт все еще продолжает экспрессироваться [27]. Эти данные позволили сделать заключение, что происходит ингибирование созревания let-7 либо на уровне при-микроРНК, в данном случае «выключается» фермент Drossha, либо нарушается экспорт пре- let-7 в цитозоль, либо блокируется непосредственно эндонуклеаза Dicer, ответственная за окончательное созревание микроРНК.

Двум параллельно работавшим группам ученых удалось обнаружить белок, связывающийся с областью петли let-7 [28,29], с помощью масс-спектрометрии этот протеин был идентифицирован как LIN 28A и LIN 28 B. Hammond и коллеги [28] предположили, что LIN 28A/LIN 28B блокируют Drossha, другая группа [29] при изучении созревания let-7a и let-7g, идентифицировала Dicer как основную мишень LIN 28A/LIN 28B. В любом случае блокировка созревания let-7 приводит к посттрансляционным модификациям пре-микроРНК заключающимся в добавлении полиуридина, в следствии чего происходит деградация пре- let-7 [30].

Было показано, что в стволовых клетках наблюдается высокая активность белка LIN 28A/LIN 28B, который в ряде экспериментов даже использовался для повышения эффективности получения стволовых клеток из фибробластов [31]. Также при изучении ряда злокачественных новообразований, характеризующихся снижением уровня let-7, была установлена достоверно высокий уровень экспрессии *lin 28* [27].

В свою очередь экспрессия гена *lin 28* регулируется онкогеном *c-myc*, который непосредственно связывается с промотором гена *lin 28* и активирует таким образом транскрипцию последнего (рис.2). При трансфекции клеточной линии 1833 siРНК *c-myc* уровень экспрессии микроРНК let-7a и let-7 g в клетках возрастал почти в два раза, при этом иммуноблоттинг с антителами против LIN 28, показал значительное уменьшение данного белка в клетке [32].

Онкогены *c-myc* и *k-ras*, вовлеченные в регуляцию клеточного цикла и пролиферации, давно известны как мишени let-7a [33]. Так уровень белков с-MYC и K-RAS в клеточных линиях MDA-MB-453 и MDA-MB-231 возрастал, после того как экспрессия let-7a в клетке подавлялась с помощью siРНК [34]. Ингибирование экспрессии онкогена *c-myc* и его мишени *lin 28* путем обработки катехинами клеточных линий NCI-H446 MSto-211H приводило к росту уровня микроРНК let-7a-1 и let-7g [35]. Таким образом, созревание let-7 происходит по принципу обратной связи, включающей как негативный регулятор LIN 28, так и непосредственно саму микроРНК let-7 (рис.2).

Мишенью микроРНК let-7, помимо онкогена *c-myc*, является и другой регулятор митогенного сигнального пути - *k-ras*. На клеточной линии человеческого бронхиального эпителия (HBE) и животной модели было показано достоверное снижение уровня экспрессии let 7b-3p и let7a-3p при воздействии радона, которое приводило к накоплению белкового продукта гена *k-ras* и клеточной пролиферации [36]. Учитывая, что второй по распространенности причиной развития рака легкого после курения является радон и продукты его распада, представленная информация является весьма актуальной для раскрытия патогенеза рака легкого. В литературе имеются данные, что под действием радона изменяется также уровень экспрессии hsa-miR-125b в клеточной линии BEAS2B. Согласно GO анализу изменения в профиле hsa-miR-125b ассоциировано с процессом опухолеобразования в легких [37]. Данные результаты представляют интерес с точки зрения существования единого механизма канцерогенеза в котором принимают участие и let-7, и miR-125.

МикроРНК семейства miR-125 играют важную роль во многих клеточных процессах, таких как дифференцировка, пролиферация и апоптоз. Подобно let-7 miR-125 может выступать как в качестве онкогена, так и в качестве онкосупрессора в зависимости от типа опухоли (таблица 2).



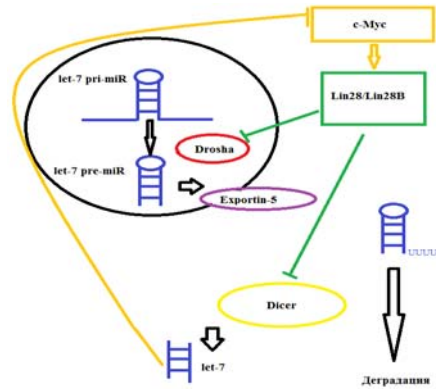


Рисунок 2 – Общая схема регуляции биогенеза let-7

Таблица 2 Роль miR-125 в патогенезе различных неоплазий

Онкосупрессор	Онкоген
Рак шейки матки [38]	Рак поджелудочной железы [44]
Рак мочевого пузыря [39]	Рак простаты [45]
Рак толстого кишечника [40]	Глиобластома [46]
Рак печени [41]	Лейкемия [47]
Остеосаркома [42]	
Рак легкого [43]	

Анализ уровня экспрессии микроРНК при немелкоклеточном раке легкого показал снижение уровня экспрессии miR-125-a-5p и miR-125-a-3p. Более того, изменения в профиле данной микроРНК были ассоциированы со стадией развития заболевания и метастазированием. Ассоциация экспрессии miR-125-a с гистологическим типом опухоли легкого найдена не была. На различных клеточных линиях рака легкого было показано, что уровень miR-125-a определяет скорость клеточной миграции и способность раковых клеток к инвазии [43].

Ряд исследователей считает, что ключевую роль в патогенезе рака легкого играют сигнальные пути, запускаемые эпидермальным фактором роста (EGF). При стимуляции EGF клеточных линий рака легкого A549, PC9, P1299 было показано достоверное снижение уровня микроРНК miR-125-a-5p. Причем этот эффект пропадал после обработки раковых клеток gefитинибом- селективным ингибитором тирозин-киназы рецепторов EGF [43]. Имеющиеся в литературе данные о регуляции miR-125-a-5p киназной активности Akt и ERK1/2 в клетках рака молочной железы дают возможность предположить наличие сходного механизма и в развитии неоплазий легкого.

Дальнейшие исследования показали, что LIN28B являются мишенью для hsa-miR-125b, которая полностью связывается с нетранслируемой областью 3'-UTR LIN 28B, тем самым уменьшая как мРНК, так и уровни белковых продуктов *lin 28*. Установлено, что LIN 28B способствует злокачественной трансформации клеток и избыточно экспрессируется в раковых клетках [48].

Последний факт представляется весьма интересным в свете регуляции биогенеза другого онкосупрессора – микроРНК let 7, созревание которой из первичного транскрипта блокируется белком LIN 28B (см. рис.3), что делает возможным предположение о корреляции уровня экспрессии этих двух типов микроРНК- let 7 и miR-125b в опухолеобразовании. Действительно было выявлено уменьшение обоих микроРНК - let 7e и miR-125b в крови пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) [49]. Кроме того, было показано, что одновременное снижение уровня let 7e и miR-125b является неблагоприятным прогностическим фактором, связанным с низкой выживаемостью пациентов с НМРЛ [49].

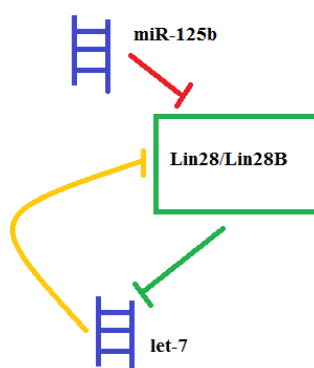


Рисунок 3 – LIN28B – мишень miR 125b

Кроме того, hsa-miR-125b индуцирует экспрессию p21/Cip1/ waf1, что приводит к аресту клеточного цикла в фазе G1/S [50]. let 7a также усиливает экспрессию p21/Cip1/ waf1 в клеточной линии рака легкого A549, в связи с чем многие исследователи считают данную микроРНК ключевым звеном в регуляции NIF/p53/p21/CDK сигнального пути [6, 51].

Относительно взаимодействия p53 и микроРНК let-7 в литературе имеются абсолютно противоположные данные. Ряд исследователей считает, что p53 является позитивным регулятором экспрессии let-7, но не напрямую, а через стимуляцию экспрессии белка тристетрапролина (ТТТ), который в свою очередь подавляет экспрессию *lin 28a* в раковых опухолях человека [52].

По литературным данным нокдаун GSK-3 $\beta$  усиливает экспрессию p53 и опосредовано возрастает уровень экспрессии let-7 [53], причем в клеточной линии с нокаутом гена p53 (p53 -/-) увеличение уровня экспрессии микроРНК let-7 в ответ на ингибирование GSK-3 $\beta$  не происходило.

Однако, некоторые исследования показывают, что p53 напрямую способен связываться с промоторными областями генов *let-7 a3* и *let-7 b*, ингибируя таким образом образование первичных транскриптов данной микроРНК в ответ на воздействие различных генотоксических агентов в клеточной линии рака толстого кишечника НСТ 116 [54].

Механизм воздействия p53 можно объяснить не только прямой репрессией транскрипции, но и опосредованным ингибированием микроРНК let-7, путем активации рецептора смерти CD95 в ответ на повреждение ДНК [55].

Уровень экспрессии let-7 может снижаться и вследствие ингибирования циклина D1 с последующей активацией p53 индуцированного апоптоза [56].

Циклин D1 является одной из мишеней let-7, однако существует обратная связь между этими двумя ключевыми регуляторами клеточного цикла. Циклин D1 увеличивает экспрессию эндонуклеазы DICER, что ускоряет процесс созревания let-7 в клетках. p53 ингибирует циклин D1 в ответ на повреждения ДНК, что в свою очередь приводит к снижению уровня экспрессии *dicer*, а следовательно и к подавлению созревания микроРНК let-7 [57].

miR-125b может напрямую связываться с 3'UTR областью мРНК p53, снижая таким образом содержание белка p53 в клетке [57].

Кроме того, повышенная экспрессия hsa-miR-125b негативно регулирует экспрессию белка-супрессора опухоли p14ARF, тем самым способствуя повышению пролиферативного потенциала клеток и ингибированию апоптоза. Интересно, что инактивация hsa-miR-125b с помощью анти-hsa-miR-125b включает p53-зависимые и p53-независимые апоптозные пути [58].

Таким образом, не смотря на уже имеющуюся информацию о структуре и функции микроРНК, даже для таких хорошо изученных семейств как let-7 и miR 125 очень многое остается неясным.

Так, не изучена взаимосвязь изменений генетического профиля гена p53 и микроРНК в регуляции клеточных процессов, индуцированных действием радиации. В последние годы все чаще встречаются сообщения о связи возникновения рака легкого у людей, проживающих на территориях с высоким содержанием радона. Предварительный анализ показал, что практически

вся регионы Казахстана в той или иной степени являются потенциально радоноопасными. В связи с этим необходимо проведение исследований, которые позволят выявить изменения в профили экспрессии микроРНК, ассоциированные с геном p53, которые играют ключевую роль в риске развития радон-индуцированного рака легкого.

Кроме того, одной из важнейших задач молекулярной медицины сегодня является профилактика болезней, а успешное лечение напрямую зависит от диагностики на ранней стадии. Современные данные в области изучения проблемы возникновения рака легкого, вызванного воздействием высокого уровня радиации, связанного с техногенными проявлениями повышенной радиоактивности, свидетельствуют о перспективности изучения молекулярных маркеров, уровень которых изменяется при воздействии радона, и создания высокоспецифичного и эффективного метода ранней диагностики на их основе.

Безусловно не вызывает сомнений необходимость дальнейших исследований в данной области учитывая огромную важность микроРНК как универсальных регуляторов экспрессии генов.

В данном обзоре мы кратко осветили лишь некоторые избранные аспекты системы микроРНК-регуляции. Изучение микроРНК необходимо не только для фундаментального понимания механизмов внутриклеточной регуляции, но и имеет высокую практическую ценность в диагностике и терапии широкого спектра заболеваний, в том числе и онкологических.

#### ЛИТЕРАТУРА

- [1] Iorio M.V., Ferracin M., Liu C.G., Veronese A., Spizzo R., Sabbioni S. et al. MicroRNA Gene Expression Deregulation in Human Breast Cancer // *Cancer Res.* – 2005. – Vol. 65. – P. 7065–7070.
- [2] Finnegan EF., Pasquinelli AE. MicroRNA biogenesis: Regulating the Regulators // *Crit Rev Biochem Mol Biol.* – 2013. – Vol.48(1). – P. 51–68.
- [3] Ventura A., Jacks T. MicroRNA and cancer: short RNAs go a long way // *Cell.* – 2009. – Vol.136. – P. 586–591.
- [4] Takamizawa J., Konishi H., Yanagisawa K., Tomida S., Osada H., Endoh H., et al. Reduced expression of the let-7 microRNAs in human lung cancers in association with shortened postoperative survival // *Cancer Res.* – 2004. – Vol. 64. – P. 3753–3756.
- [5] Johnson S.M., Grosshans H., Shingara J., Byrom M., Jarvis R., Cheng A., Labourier E., Reinert K.L., Brown D., and Slack F.J. RAS is regulated by the let-7 microRNA family // *Cell.* – 2005. – Vol.120. – P.635–647.
- [6] He X., Duan C., Chen J., Ou-Yang X., Zhang Z. Let-7a elevates p21/ WARI levels by targeting of N1RF and suppresses the growth of A549 lung cancer cells // *FEBS Letters.* – 2009. – Vol.583.- P.3501-3507.
- [7] Lawrie CH, Chi J., Taylor S. et al. Expression of microRNAs in diffuse large B cell lymphoma is associated with immunophenotype, survival, and transformation from follicular lymphoma // *Journal of Cellular and Molecular Medicine.* –2008. –Vol.13. –P.1248-1260.
- [8] Mahn R., Heukamp LC., Rogenhofer S., von Ruecker A., Müller SC., Ellinger J. Circulating microRNAs (miRNA) in serum of patients with prostate cancer // *Urology.* –2011. –77(5). –P. 1265.
- [9] Song RH., Catchpole DR., Kennedy PJ., Li JY. Identification of lung cancer miRNA-miRNA co-regulation networks through a progressive data refining approach // *Journal of theoretical biology* – 2015. – Vol.380. –P. 271-279.
- [10] Wu J., Li S., Jia W. Reduced Let-7a Is Associated with Chemoresistance in Primary Breast Cancer // *Plos one.* – 2015. – 10. - P.1-9.
- [11] Appari M., Babu KR., Kaczorowski A., Gross W., Herr I. Sulforaphane, quercetin and catechins complement each other in elimination of advanced pancreatic cancer by miR-let-7 induction and K-ras inhibition // *International journal of oncology.* – 2014. – Vol.45. –P.1391-1400.
- [12] Serguienko A., Grad I., Wennerstrom AB., Meza-Zepeda LA., Thiede, B., Stratford EW., Myklebost O., Munthe E. Metabolic reprogramming of metastatic breast cancer and melanoma by let-7a microRNA // *Oncotarget.* – 2015. – Vol.6 (4). –P. 2451-2465.
- [13] Chen Zh., Wang D., Gu Ch. et al. Down-regulation of let-7 microRNA increased K-ras expression in lung damage induced by radon // *Environmental toxicology and pharmacology.* – 2015. – Vol.40 (2). –P. 541-548.
- [14] Nam EJ., Yoon H., Kim SW. et al. MicroRNA expression profiles in serous ovarian carcinoma // *Clinical cancer research.* – 2008. –Vol.14. –P.2690-2695.
- [15] Schubert M., Spahn M., Kneitz S., Scholz CJ., Joniau S., Stroebel P., Riedmiller H., Kneitz B. Distinct microRNA Expression Profile in Prostate Cancer Patients with Early Clinical Failure and the Impact of let-7 as Prognostic Marker in High-Risk Prostate Cancer// *Plose one.* – 2013. – Vol.8. –P.1-14.
- [16] Humeau M., Vignolle-Vidoni A., Sicard F., Martins F., Bournet, B. et al. Salivary MicroRNA in Pancreatic Cancer Patients // *Plose one.* – 2015. – Vol.10. – P.1-9.
- [17] Lee CH., Kuo WH., Lin CC., Oyang YJ., Huang HC., Juan HF. MicroRNA-regulated protein-protein interaction networks and their functions in breast cancer.// *Int J Mol Sci.* – 2013. –Vol.14. –P. 11560–11606.

- [18] Chang CJ., Hsu CC., Chang CH., Tsai LL., Chang YC., Lu SW., Yu CH., Huang HS., Wang JJ., Tsai CH. Let-7d functions as novel regulator of epithelial-mesenchymal transition and chemoresistant property in oral cancer// *Oncology reports*. – 2011.- Vol.26.- P.1003-1010.
- [19] Ramberg H., Alshbib A., Berge V., Svindland A., Tasken KA. Regulation of PBX3 expression by androgen and Let-7d in prostate cancer//*Molecular cancer*.- 2011. – Vol.10. – P.1-10.
- [20] Cai J., Yang C., Yang Q., Ding, H., Jia, J., Guo, J., Wang, J., Wang, Z. Dereglulation of let-7e in epithelial ovarian cancer promotes the development of resistance to cisplatin // *Oncogenesis*. – 2013. – Vol.2. P.1-8.
- [21] Zhu WY., Luo B., An J. et al. Differential Expression of miR-125a-5p and let-7e Predicts the Progression and Prognosis of Non-Small Cell Lung Cancer //*Cancer investigation*. – 2014. –Vol. 32. –P.394-401.
- [22] Liu WJ., Xu Q., Sun LP. et al. Expression of serum let-7c, let-7i, and let-7f microRNA with its target gene, pepsinogen C, in gastric cancer and precancerous disease // *Tumor biology*.- 2015. – Vol.36. P.3337-3343.
- [23] Hu HQ., Zhao XZ., Jin Z., Hou MX. Hsa-let-7g miRNA regulates the anti-tumor effects of gastric cancer cells under oxidative stress through the expression of DDR genes // *Journal of toxicological sciences*.- 2015. –Vol. 40. – P.329-338.
- [24] Capodanno A., Boldrini L., Proietti A., Ali G., Pelliccioni S., Niccoli C., D'Incecco A., Cappuzzo F., Chella A., Lucchi M. et al. et-7g and miR-21 expression in non-small cell lung cancer: Correlation with clinicopathological and molecular features // *International journal of oncology*. – 2013. – Vol.3.- P.765-774.
- [25] Johnson D., Esquela-Kerschwr A., Stefani G. et al. The let-7 microRNA represses cell proliferation pathways in human cells // *Cancer research*.- 2007.-Vol.67.- P. 7713-7722.
- [26] Ibarra I., Erlich Y., Muthuswamy SK., Sachidanandam R., Hannon GJ. A role for microRNAs in maintenance of mouse mammary epithelial progenitor cells // *Genes and development*. – 2007.- Vol.21.- P.- 3238-43.
- [27] Boyerinas B., Park a., Hau A., Murmann A., Peter M. The role of let-7 in cell diferetiation and cancer // *Endocrine-Related Cancer*. – 2010.- Vol.17.- P. 19-36.
- [28] Newman MA., Thjmsen JM, Hammond S. Lin-28 interaction with the let-7 precursor loop mediates // *RNA*. – 2008.- Vol.14. – P.1539-1549.
- [29] Viswanathan SR., Daley GQ., Gregory RI. Selective blockade of microRNA processing by Lin-28 // *Science*. – 2008.- Vol.320.- P.97-100.
- [30] Heo I., Joo C., Ha M., Cho J., Han J., Kim VN. Lin 28 mediates the terminal uridylation of let -7 precursor microRNA // *Molecular cell*. – 2008.- Vol.32.- P. 276-284.
- [31] Yu J., Vodyanik MA., Smuga-Otto K. et al. Induced Pluripotent Stem Cell Lines Derived from Human Somatic Cells // *Science*. – 2007. – Vol.318.- P.1917-1920.
- [32] Dangi-Garimella S., Yun J., Eves EM., Newman M., Erkeland SJ., Hammond SM., Minn AJ., Rosner MR. Raf kinase inhibitory protein suppresses a metastasis signalling cascade involving LIN28 and let-7.// *EMBO J*. – 2009. – Vol.28.- P.347-58.
- [33] Xiaojun Y H., Cai YL., Lin C., Xiangdong W., Ruohuang S., Kunpeng Q., Zebin J., Bingqiang M., Changfeng M., Jing L., Bin W., Peng G. Inhibition of c-Myc by let-7b mimic reverses mutidrug resistance in gastric cancer cells// *Oncology Reports*. – 2015. – Vol.33.- P.1723-1730.
- [34] Lyu S, Yu Q, Ying G, Wang S, Wang Y, Zhang J, Niu Y. Androgen receptor decreases CMYC and KRAS expression by upregulating let-7a expression in ER-, PR-, AR+ breast cancer // *International Juornal of Oncology*. – 2013. –Vol. 44.- P. 229-237.
- [35] Zhong Z., Dong Z., Yang L. et al. Inhibition of proliferation of human lung cancer cells by green tea catechins is mediated by upregulation of let-7 // *Experimental and therapeutic medicine*. - 2012. - Vol. 4. – P.267-272.
- [36] Chen Z., Wang D., Gu C., Liu X., Pei W., Li J., Cao Y., Jiao Y., Tong J., Nie Down-regulation of let-7 microRNA increased K-ras expression in lung damage induced by radon // *J. Environ Toxicol Pharmacol*.- 2015.- Vol. 40(2). – P.541-548.
- [37] Cui FM., Li JX., Chen Q., Du HB., Zhang SY., Nie JH., Cao JP., Zhou PK., Hei TK., Tong J. Radon-induced alterations in micro-RNA expression profiles in transformed BEAS2B cells// *J Toxicol Environ Health*. – 2013. – Vol. 76(2). – P.107-119.
- [38] Guan Y., Yao H., Zheng Z., Qiu G., Sun K MiR-125b targets BCL3 and suppresses ovarian cancer proliferation. // *Int J Cancer*.- 2010.- Vol.128.- P.2274–2283.
- [39] Huang L., Luo J., Cai Q., Pan Q., Zeng H., Guo Z., Dong W., Huang J., Lin T. MicroRNA-125b suppresses the development of bladder cancer by targeting E2F3. // *Int J Cancer*.- 2011.- Vol.128. – P.1758–1769.
- [40] Tong Zh., Liu N., Lin L. et al. . miR-125a-5p inhibits cell proliferation and induces apoptosis in colon cancer via targeting BCL2, BCL2L12 and MCL1.//*Biomedicine & pharmacotherapy*. – 2015. – Vol.75. P.129-136.
- [41] Jia HY., Wang YX., Yan WT., Li HY., Tian YZ., Wang SM., Zhao HL. MicroRNA- 125b Functions as a Tumor Suppressor in Hepatocellular Carcinoma Cells // *Int J Mol Sci*.- 2012.- Vol.13.- P.8762–8774.
- [42] Liu LH., Li H., Li JP., Zhong H., Zhang HC., Chen J., Xiao T. miR-125b suppresses the proliferation and migration of osteosarcoma cells through down-regulation of STAT3 // *Biochem Biophys Res Commun*.- 2011.-Vol.416.- P.31–38.
- [43] Wang G., Mao W., Zheng S., Ye J. Epidermal growth factor receptor regulated miR-125a-5p—a metastatic inhibitor of lung cancer // *FEBS J*.- 2009.- Vol.276. –P.5571–5578.
- [44] Bloomston M., Frankel WL., Petrocca F., Volinia S., Alder H., Hagan JP., Liu CG., Bhatt D., Taccioli C., Croce CM. MicroRNA expression patterns to differentiate pancreatic adenocarcinoma from normal pancreas and chronic pancreatitis // *JAMA*.- 2007.- Vol. 297.-P. 1901–1908.

- [45] Shi XB., Xue L., Ma AH., Tepper CG., Kung HJ., White RW. miR-125b promotes growth of prostate cancer xenograft tumor through targeting proapoptotic genes //Prostate.- 2011.-Vol.71. –P.538–549.
- [46] Xia HF., He TZ., Liu CM., Cui Y., Song PP., Jin XH., Ma X. MiR-125b expression affects the proliferation and apoptosis of human glioma cells by targeting Bmf //Cell Physiol Biochem.- 2009.- Vol.23.- P.347–58.
- [47] Klusmann JH., Li Z., Bohmer K., Maroz A., Koch ML., Emmrich S., Godinho FJ., Orkin SH., Reinhardt D. miR-125b-2 is a potential oncomiR on human chromosome 21 in megakaryoblastic leukemia. //Genes Dev.- 2010.-Vol.24.- P.478–490.
- [48] Linhui L., Chun-Ming W., Qiao YD., Ngo-Yin F., Shenglin H., Jie D., Jian Y., Mingxia Y., Jinjun L., Ming Y., Irene OL., Xianghuo H. MicroRNA-125b suppressed human liver cancer cell proliferation and metastasis by directly targeting oncogene LIN28B // Hepatology.- 2010.-Vol.52.-P.1731–1740.
- [49] Zhu W., Luo B., An J., He J., Chen D., Xu LY., Huang L., Liu XG., Le H., Zhang YK. Differential Expression of miR-125a-5p and let-7e Predicts the Progression and Prognosis of Non-Small Cell Lung Cancer// Cancer Investigation.-2014.- Vol.32. – P.394–401.
- [50] Nyholm A., Lerche CM., Manfè V., Biskup E., Johansen P., Morling N., Thomsen B., Glud M. and Gniadecki R. miR-125b induces cellular senescence in malignant melanoma //BMC Dermatology.- 2014.- Vol.61. - P.1-9.
- [51] Wang X., Cao L., Wang Y., Liu N., You Y. Differential Expression of miR-125a-5p and let-7e Predicts the Progression and Prognosis of Non-Small Cell Lung Cancer // Cancer Investigation.- 2014. – Vol.32.-P.394–401.
- [52] Lee J., Kim H., Yonn N., Lee W., Min Y., Ko B., Lee B., Lee A., Cha H., Cho W., Park J. Tumor suppressor p53 plays a key role in induction of both tristetraprolin and let-7 in human cancer cells //Nucleic Acids Research. – 2013. – Vol.41. –P. 5614-5625.
- [53] Guo R., Abdelmohsen K., Morin P., Gorospe M. Novel MicroRNA Reporter Uncovers Repression of Let-7 by GSK-3 $\beta$  //Plos one.- 2013.- Vol.8. –P.1-11.
- [54] Saleh AD., Savage J., Cao L., Soule, B., Ly D., DeGraff W., Harris C., Mitchell JB., Simone NL. Cellular Stress Induced Alterations in microRNA let-7a and let-7b Expression are Dependent on p53 //Plos one. – 2011. –Vol. 6.- P. 1-9.
- [55] Hau A., Ceppi P., Peter ME. CD95 Is Part of a Let-7/p53/miR-34 Regulatory Network // Plos one. – 2012. – 7. P.1-11.
- [56] Sun X., Tang SC., Xu C., Wang C., Qin S., Du N., Liu J., Zhang Y., Li X., Luo G., Zhou J., Xu F., Ren H. DICER1 regulated let-7 expression levels in p53-induced cancer repression requires cyclin D1 //J Cell Mol Med.- 2015.- Vol.19(6). –P.1357-1365.
- [57] Arora A., Singh S., Bhatt A. et al. Interplay Between Metabolism and Oncogenic Process: Role of microRNAs // Translational oncogenomics.- 2015.-Vol. 7.-P.11-27.
- [58] Sumaira A., Ai-Hong M., Xu-Bao S., Lingru X., Hsing-Jien K., Ralph W. deVere White. Oncomir miR-125b Suppresses p14ARF to Modulate p53-Dependent and p53-Independent Apoptosis in Prostate Cancer //Plos one. – 2013. – Vol.8(4). –P.61-64.

## МИКРОРНК LET-7 ЖӘНЕ MIR-125 ӨКПЕ ІСІГІНІҢ ПАТОГЕНЕЗІНДЕГІ РӨЛІ

О.В. Булгакова,<sup>1</sup> Кусаинова А.А.,<sup>2</sup> Берсімбаев Р.І<sup>3</sup>

Л.Н.Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Астана, Қазақстан  
[obulgakova330@gmail.com](mailto:obulgakova330@gmail.com)

### Тірек сөздер: микроРНК, let-7, miR-125, радон, өкпенің қатерлі ісігі

**Аннотация.** Қазіргі уақытта әлемдік медицина алдында барлық елдерде тіркелген және өлім бойынша жоғары үлесті құрайтын әр түрлі этиологиядағы онкологиялық аурулардың таралуы өзекті мәселелеге айналып отыр. Қазақстан Республикасындағы қатерлі түзілістері бар науқастар санының жыл сайынғы өсімі 5%-ды құрайды.

Қатерлі ісіктердің алуан түрлілігінің арасында өкпе рагы кең таралуымен, заманауи диагностикада кездесетін қиыншылықтармен, клиникалық және морфологиялық белгілерінің алуандығымен, ерте метастазалау және емдеу әдістерінің жеткіліксіз болуымен ерекшеленеді.

Соңғы жылдардағы әдебиеттердегі мәліметтерге сүйенсек, радиация әсеріне ұшыраған клеткалық процестерді реттелуіне микроРНК қатысатындығы анықталды. Осыған орай, ісіктердің пайда болуынның ерте диагностикалауда микроРНК биомаркер ретінде қолдану мүмкіндігі қарастырылуда.

Жүргізілген зерттеулер барысында let-7 және miR-125 экспрессиясының төмендеуі өкпе қатерлі ісігінің патогенезімен тығыз байланысты екендігі анықталды.

Кейінгі зерттеулер кейбір микроРНК профилінің және p53 генінің экспрессия деңгейімен өзара байланысын дәлелдейді.

Дегенмен, көптеген ғылыми мәліметтерге сәйкес микроРНК және жасушаның ең басты онкосупрессорлының бірі – p53 өкпе ісігінің патогенезіне қатысатыны анықталса да, бұл процесстің молекулалық механизмдері белгісіз. Ұсынылып отырған шолу мақаласында p-53 сигналды жолмен қоса микроРНК let-7 және miRNA-125-ң өкпе ісігінің патогенезіндегі рөлі қарастырылған.

Поступила 12.03.2016 г

---

---

**PUBLICATION ETHICS AND PUBLICATION MALPRACTICE  
IN THE JOURNALS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES  
OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN**

For information on Ethics in publishing and Ethical guidelines for journal publication see <http://www.elsevier.com/publishingethics> and <http://www.elsevier.com/journal-authors/ethics>.

Submission of an article to the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan implies that the work described has not been published previously (except in the form of an abstract or as part of a published lecture or academic thesis or as an electronic preprint, see <http://www.elsevier.com/postingpolicy>), that it is not under consideration for publication elsewhere, that its publication is approved by all authors and tacitly or explicitly by the responsible authorities where the work was carried out, and that, if accepted, it will not be published elsewhere in the same form, in English or in any other language, including electronically without the written consent of the copyright-holder. In particular, translations into English of papers already published in another language are not accepted.

No other forms of scientific misconduct are allowed, such as plagiarism, falsification, fraudulent data, incorrect interpretation of other works, incorrect citations, etc. The National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan follows the Code of Conduct of the Committee on Publication Ethics (COPE), and follows the COPE Flowcharts for Resolving Cases of Suspected Misconduct ([http://publicationethics.org/files/u2/New\\_Code.pdf](http://publicationethics.org/files/u2/New_Code.pdf)). To verify originality, your article may be checked by the originality detection service Cross Check <http://www.elsevier.com/editors/plagdetect>.

The authors are obliged to participate in peer review process and be ready to provide corrections, clarifications, retractions and apologies when needed. All authors of a paper should have significantly contributed to the research.

The reviewers should provide objective judgments and should point out relevant published works which are not yet cited. Reviewed articles should be treated confidentially. The reviewers will be chosen in such a way that there is no conflict of interests with respect to the research, the authors and/or the research funders.

The editors have complete responsibility and authority to reject or accept a paper, and they will only accept a paper when reasonably certain. They will preserve anonymity of reviewers and promote publication of corrections, clarifications, retractions and apologies when needed. The acceptance of a paper automatically implies the copyright transfer to the National Academy of sciences of the Republic of Kazakhstan.

The Editorial Board of the National Academy of sciences of the Republic of Kazakhstan will monitor and safeguard publishing ethics.

Правила оформления статьи для публикации в журнале смотреть на сайте:

[www:nauka-nanrk.kz](http://www.nauka-nanrk.kz)

<http://www.reports-science.kz/index.php/ru/>

Редакторы *М. С. Ахметова, Д. С. Аленов, Т.А. Апендиев*  
Верстка на компьютере *С.К. Досаевой*

Подписано в печать 05.04.2016.

Формат 60x881/8. Бумага офсетная. Печать – ризограф.  
14,25 п.л. Тираж 2000. Заказ 2.