

А.В. Андріїв^{1,2}
В.Ф. Чехун³

¹Івано-Франківський обласний клінічний онкологічний диспансер

²Івано-Франківський національний медичний університет, Івано-Франківськ

³Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, Київ, Україна

Ключові слова: рак молочної залози, натрій-йодний симпортер (NIS), клінічне значення, прогноз перебігу.

ВСТУП

Незважаючи на значну кількість публікацій про діагностику, лікування і профілактику раку молочної залози (РМЗ), ця форма ракової патології продовжує залишатися актуальною і пріоритетною проблемою онкології. Водночас на сьогодні є відкритими питання стосовно значення досягнень молекулярної біології для оцінки агресивності пухлинного процесу та чутливості неоплазій до протипухлинної терапії. Подальші дослідження ролі натрій-йодного симпортера (sodium-iodine symporter — NIS) у розвитку та прогресуванні РМЗ дозволять розширити уявлення про біологію пухлинної клітини та стануть підґрунтям для розробки підходів до прогнозування перебігу злоякісного процесу і планування індивідуалізованого лікування. Статистичні дані двох останніх десятиріч свідчать про неухильне підвищення захворюваності на РМЗ без тенденції до стабілізації цього показника [1–3]. Сучасні дослідження свідчать про значну варіабельність РМЗ за морфологічними варіантами, молекулярними підтипами, а також перебігом захворювання та відповіддю на проведену терапію [4–6], неоднаковий характер хвороби, що залежить від багатьох чинників. Зокрема, доведено, що етіологічні фактори і пускові механізми виникнення та перебігу РМЗ є досить гетерогенними [7, 8]. На сьогодні розглядають більше 80 факторів ризику РМЗ, які не завжди стають причиною захворювання, проте можуть бути чинниками підвищеної вірогідності його розвитку [9, 10]. До них відносять: вік (репродуктивний чи менопаузальний); ранній початок менструацій (до 12 років); пізню менопаузу; народження першої дитини у віці понад 30 років; переривання вагітності; відсутність пологів; спадкову схильність, фіброзно-кістозну мастопа-

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО РОЛЬ НАТРІЙ-ЙОДНОГО СИМПОРТЕРА ПРИ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Узагальнено дані доступної літератури та власних досліджень щодо ролі натрій-йодного симпортера (sodium-iodine symporter — NIS) в нормі та змін його функціональної активності у пухлинних клітинах, зокрема при раку молочної залози (РМЗ). Проаналізовано результати досліджень щодо зв'язків між порушенням обміну йоду та виникненням РМЗ, щодо особливостей експресії та локалізації NIS у клітинах молочної залози в нормі та при патологічних станах, включаючи РМЗ. Обговорено дані щодо зв'язку експресії NIS із клініко-патологічними особливостями та молекулярним профілем РМЗ. **Висновок:** подальші дослідження ролі NIS у розвитку та прогресуванні РМЗ дозволять розширити уявлення про біологію пухлинної клітини та стануть підґрунтям для розробки підходів до прогнозування перебігу злоякісного процесу і планування індивідуалізованого лікування.

тію та інші проліферативні захворювання молочної залози (МЗ), а також зміни метаболізму (ожиріння понад 40% нормальної маси тіла); цукровий діабет, гіпертонічну хворобу; систематичне паління, вживання алкоголю та ін. [11–13].

Серед визначальних факторів, що спричиняють виникнення РМЗ, значне місце належить порушенням ендокринних взаємозв'язків [14]. У сучасній літературі активно розглядається концепція посиленої гормональної стимуляції як однієї з основних складових патогенезу РМЗ, згідно з якою провідна роль у розвитку цього захворювання належить порушенням гормонального балансу, зокрема продукції та метаболізму естрогенів і прогестерону, а також тиреоїдних гормонів [15, 16]. Водночас дані щодо регуляції та особливостей функціональної активності гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної системи при РМЗ є досить суперечливими та несистематизованими.

Роль порушень обміну йоду у виникненні РМЗ.

На думку деяких дослідників, порушення функціональної активності щитоподібної залози (ЩЗ) є одним із факторів ризику розвитку РМЗ [17, 18]. Вважається, що основним метаболічним аспектом взаємодії та медіатором між ЩЗ і МЗ є периферичний обмін йоду та тиреоїдних гормонів [25]. Факти, що РМЗ і захворювання ЩЗ уражають переважно жінок і мають пік захворюваності в період постменопаузи, неминуче призвели до пошуку зв'язку між хворобами цих двох локалізацій.

Епідеміологічні дослідження свідчать про здатність йоду та збагачених йодом дієт захищати від розвитку РМЗ. Це підтверджується даними про низькі показники захворюваності на РМЗ серед жінок Японії, раціон яких багатий на йодовмісні морепродукти [26, 27], та збігається з результатами експе-

риментів *in vivo* щодо зниження ризику виникнення канцероген-індукованих пухлин МЗ у тварин, що отримували збагачену йодом дієту [28]. Основна маса йоду в організмі людини концентрується в тканині ЩЗ, МЗ і шлунка [29]. Поглинання йоду в МЗ відбувається в епітелії протоків, де виникають більшість випадків РМЗ, тому можна припустити, що порушення гомеостазу йоду, а саме його дефіцит, може сприяти канцерогенезу [30, 31]. Існують також повідомлення про здатність екзогенного йоду до пригнічення росту клітин РМЗ у системі *in vitro* шляхом індукції апоптозу [32].

Питання щодо можливих зв'язків між порушенням обміну йоду та виникненням РМЗ неодноразово обговорювалося протягом багатьох десятиліть і досі залишається спірним [33, 34]. Поодинокі клінічні спостереження свідчать, що захворюваність на РМЗ є найнижчою в районах, де ендемічний зоб трапляється рідко.

Згідно з даними статистичних досліджень [35], в Україні до регіонів максимального ризику розвитку йододефіциту відносять Івано-Франківську, Львівську, Чернівецьку, Тернопільську та Волинську області. Прикладом унікального регіону з різними екологічними умовами є Івано-Франківська область. Зокрема, Калуський район визнаний зоною екологічного лиха через високий рівень забрудненості хімічними речовинами [35], Косівський і Верховинський — ендемічна зона за йододефіцитом, Тлумачський — відносно екологічно чистий район без ознак йододефіциту населення [40]. У попередніх дослідженнях нами встановлено певні відмінності щодо особливостей РМЗ залежно від місця проживання хворих у Івано-Франківській області [36]. Показано, що хімічне забруднення середовища та дефіцит йоду асоційовані з підвищенням частоти випадків РМЗ (у 1,3–2,0 раза на 100 тис. населення відповідно) у згаданих районах Івано-Франківської області та збільшенням кількості рецидивів захворювання у пацієнток із цих зон. Важливо зазначити, що середній вік хворих, які мешкають у ендемічній та хімічно забруднених зонах, був нижчий порівняно з пацієнтками, що зареєстровані в екологічно чистому районі. Додаткової уваги потребують встановлені нами факти щодо клініко-морфологічних характеристик РМЗ у пацієнток, які мешкають в ендемічній зоні Івано-Франківської області. Так, згідно з отриманими даними, більша кількість пухлин у жінок з району, для якого характерний йододефіцит у населення, була локалізована у правій МЗ. Вірогідно, це зумовлено тим, що РМЗ є гормонозалежною пухлиною, що піддається складному нейрогуморальному впливу з боку гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної системи, яєчників і надниркової залози, яким притаманна функціональна асиметрія. Тому несприятливий перебіг правобічного РМЗ може бути наслідком функціональної асиметрії парних орга-

нів, яка сприяє неоднаковому впливу на пухлинні клітини статевих гормонів. Також у пацієнток з ендемічної за йододефіцитом зони дещо частіше, ніж в інших групах, діагностували інфільтративну протокову карциному, яка, за даними наукової літератури, асоційована з більш частим метастазуванням і гіршим прогнозом порівняно з інфільтративною часточковою карциною, медулярним, тубулярним і слизовим РМЗ [11].

Отже, численні дані літератури та виявлені нами факти щодо високих показників захворюваності та клініко-морфологічних особливостей пухлин хворих, які мешкають в ендемічній зоні, є підґрунтям для вивчення порушень обміну йоду і його впливу на патогенез РМЗ.

Роль NIS в організмі людини в нормі та зміни його функціональної активності в пухлинних клітинах. Основним транспортером йоду у клітини ЩЗ є Na^+/I^- симпортер (NIS) [19, 20]. Більшість сучасних досліджень присвячено активності NIS у диференційованих карциномах ЩЗ, оскільки основним методом виявлення та руйнування їх метастазів є скінтиграфія з Na^{131}I [21]. Відомо, що зазначені пухлини характеризуються дуже низькою здатністю до акумулювання радіоактивного йоду, що й є причиною їх вигляду як «холодних» вузлів при скануванні [22]. Вважають, що така ситуація цілком зумовлена зниженням експресії чи активності NIS-білка [23]. Це підтверджено експериментальними дослідженнями, за допомогою яких встановлено чітку кореляцію між експресією NIS у клітинах злоякісних пухлин ЩЗ та їх здатністю концентрувати радіоактивний йод [24].

Інтенсивні дослідження молекулярних характеристик гена NIS почалися з 1996 р. після успішної ізоляції кДНК, що кодує ген NIS шура, та клонування зазначеного гена в ооцитах *Xenopus laevis*. За допомогою анти-NIS-антитіл була з'ясована топологія і вторинна структура транспортера, вивчені особливості синтезу і посттранскрипційних модифікацій NIS, проведений аналіз його функціональних характеристик [37, 38].

Пізніше був виділений ген NIS, встановлена його геномна організація, ідентифіковані мутації NIS, що призводять до порушення транспортного процесу і, як наслідок, до гіпотиреозу [39].

На підставі електрофізіологічних вимірювань і даних електронної мікроскопії зроблено висновок, що функціональна форма NIS є мультимером [40, 41]. Встановлено, що активність транспортера стимулюється йодом. Зв'язування іонів із транспортером має послідовний характер, причому спочатку відбувається зв'язування іонів Na^+ [42, 43]. Це припущення підтверджується близькістю кінетичних характеристик різних ко-транспортерів, а також тим фактом, що NIS належить до родини генів *SCL5A* [44, 45]. Продуктами генів зазначеної родини є понад 60 транспортних білків, що синтезуються як у прокариотичних,

так і в еукаріотичних клітинах. Усі члени родини *SCL5A* підтримують виведення іонів Na^+ із клітин за електрохімічним градієнтом концентрації, що забезпечує активне надходження інших аніонів до клітин [46, 47].

У роботі А. Brown та співавторів доведено, що лише у 22% папілярних карцином ЩЗ виявлено експресію мРНК гена *NIS*. За даними інших дослідників наявність мРНК симпортера виявлено в 74–96% випадків первинних пухлин диференційованого раку ЩЗ [48]. Щодо кількісного рівня експресії мРНК гена *NIS*, то думки різних авторів майже однакові: у злоякісних пухлинах ЩЗ відмічено зниження експресії мРНК *NIS* порівняно з нормальною тканиною [49]. Вважають також, що зниження рівня експресії чи активності тиреоїдспецифічних білків (тиреоглобулін, тиреоїдна пероксидаза, *NIS*) у клітинах карцином ЩЗ пов'язане зі зниженням ступеня диференціювання пухлин та їх більш агресивною біологічною поведінкою [50].

Наступним важливим науковим досягненням був синтез високоафінних поліклональних антитіл до білка *NIS*. Зазначені експерименти ініціювали каскад численних досліджень, що дозволили встановити первинну та вторинну структуру *NIS*, його топологію, локалізацію, особливості транскрипційної та посттранскрипційної модифікації, роль у біогенезі тиреоїдних гормонів. *NIS* являє собою інтегральний глікопротеїн, який розташовується в базолатеральній мембрані фолікулярних клітин ЩЗ [51]. Встановлено, що попередником *NIS* білка є протеїн із молекулярною масою 56 кДа, який в ендоплазматичній сітці відразу глікозилюється за залишками аспарагіну і через 60 хв після глікозилювання починає перетворюватися в зрілу форму та характеризується високою біологічною стійкістю [22, 52, 53].

Експресія *NIS* у фолікулярних клітинах ЩЗ відбувається спорадично, з різною інтенсивністю, проте після фізіологічної стимуляції тиреотропним гормоном (ТТГ) відзначаються більш високі рівні його експресії [54]. Доведено, що ТТГ, який є головним регулятором тиреоїдної функції, стимулює поглинання йоду клітинами ЩЗ. Встановлено, що за умов дії ТТГ *NIS* є інтегрованим до плазматичної мембрани клітин, водночас при вилученні ТТГ з інкубаційного середовища *NIS* поступово переміщується до цитоплазми клітини [55]. Вважають, що при цьому його біологічна активність знижується або зовсім втрачається [56]. Таким чином, ефект ТТГ на поглинання йоду клітинами відбувається не тільки шляхом безпосереднього стимулювання процесів транскрипції та біосинтезу *NIS*, але й за допомогою впливу на його стабільність та локалізацію і, як наслідок, на біологічну активність [57].

Механізми, що призводять до транслокації *NIS* у цитоплазму і, навпаки, його інтеграції до плазматичної мембрани, на сьогодні остаточно не з'ясовані. Припускають, що цитоплазматичні карбоксиль-

ні групи *NIS* здатні брати участь у передачі певних сигналів іншим мембранним білкам, які здійснюють інтеграцію *NIS* у мембрану чи, навпаки, відповідають за ендцитоз мембранних локусів, що містять *NIS* [58].

Крім того, встановлено, що *NIS* є фосфопро-теїном, і під дією ТТГ відбувається зміна ступеня його фосфорилування. Порушення в розподілі *NIS* у клітинних мембранах при карциномах пов'язують саме з ослабленням посттрансляційного контролю з боку ТТГ [48, 59].

Експресію *NIS* було виявлено в слинних і слизних залозах, нирках, наднирковій залозі, слизовій оболонці сечового міхура, епітелії бронхів, внутрішньопечінкових жовчних каналцях, епітелії передміхурової залози та в ендометрії [60, 61]. Ті ж дослідники знайшли *NIS* у карциномах сечового міхура, шийки матки, ротоглотки, товстої кишки, легені, підшлункової залози, передміхурової залози, шкіри (включаючи меланому), шлунка, яєчника, ендометрія. У більшості з цих пухлин *NIS* виявлений у цитоплазмі клітин, і його експресія була слабкою порівняно з експресією *NIS* у ЩЗ і при РМЗ [62, 63].

Особливості експресії *NIS* у клітинах МЗ в нормі та при патологічних станах. Згідно з даними літератури [64, 65] в нормі за умов фізіологічної рівноваги в клітинах МЗ відсутня експресія *NIS*. Однак під час вагітності та при лактації рівень цього білка в тканині МЗ значно зростає. На пізніх термінах вагітності та під час лактації активний транспорт йоду в МЗ є необхідним для забезпечення достатнього надходження цього мікроелемента в організм новонародженого [66, 67]. Активація синтезу *NIS* у МЗ сприяє значному підвищенню концентрації йоду в молоці (у 6–15 разів (20–700 мкг/л) більше, ніж концентрація цього мікроелемента в плазмі крові) для забезпечення синтезу гормонів ЩЗ у немовлят, що є важливим для розвитку нервової системи, скелетних м'язів і легень [68].

Встановлено, що висока експресія *NIS* в період лактації регулюється гормонами [69]. Механізми гормональної регуляції експресії *NIS* на сьогодні остаточно не відомі. Існує думка, що важлива участь у функціонуванні цього протеїну належить жіночим статевим гормонам [70]. Активація експресії *NIS* відбувається за умов підвищення рівня естрогенів, окситоцину і пролактину вище певного порогу значень. Існують дослідження, які доводять, що найсуттєвіше підвищення рівня *NIS* відзначають у клітинах МЗ при комбінованому введенні всіх трьох зазначених гормонів. Вчені припустили, що пролактин додатково посилює експресію *NIS* тільки у присутності високих рівнів естрогену [71]. Також доведено, що підвищення рівня прогестерону, який є антагоністом *NIS*, викликає пригнічення його функціонування [72].

Гормони можуть бути важливими факторами в регуляції експресії *NIS* при канцерогенезі МЗ [73, 74].

Коефіцієнти кореляції експресії NIS з клініко-морфологічними характеристиками РМЗ [82, 83]

Показники		Коефіцієнт кореляції, r
Експресія NIS	Стадія захворювання	0,46*
	Гістологічний тип РМЗ	0,18
	Ступінь диференціювання РМЗ	r = -0,42*
	Метастази у регіонарних лімфатичних вузлах	r = 0,49*

*Рівень значущості коефіцієнта кореляції $p < 0,05$.

Не виключено, що механізми експресії NIS при лактації та РМЗ є подібними. Таку гіпотезу висували багато вчених, проте до сьогодні це не було доведено. Згідно з даними численних досліджень останніх років, експресію NIS виявляють більш ніж у 50% злоякісних новоутворень МЗ [75]. Так, дослідженнями J. Ryan і співавторів встановлено, що 76% інвазивних карцином МЗ були позитивними за експресією NIS [76]. R. Kumar та R.K. Tiwari встановили, що експресія NIS була у 87% зразків РМЗ та у 23% тканини МЗ, прилеглої до пухлини [77, 78]. При цьому спостерігали як мембранне, так і внутрішньоклітинне розташування NIS у злоякісних клітинах МЗ, тоді як у зразках тканини МЗ під час лактації визначалася тільки мембранна локалізація NIS [78, 79]. Варто зазначити, що виконувати функцію транспортувальника йоду NIS здатен лише за умов його мембранної локалізації. При транслокації зазначеного білка від мембрани до цитоплазми, що відмічається при деяких патологічних станах, він втрачає свою функціональну активність і не забезпечує процеси поглинання йоду клітинами з мікроциркуляторного русла [79].

Використовуючи імуногістохімічний метод, I. Warnig та співавтори вивчали експресію білка NIS у зразках тканини МЗ людини. Експресію NIS виявлено в 76% інвазивних карцином МЗ і в 88% зразків протокового раку *in situ*. Наведені дані збігаються з результатами власних досліджень, згідно з якими відносна кількість хворих на РМЗ з позитивною експресією NIS у пухлинних клітинах становить 68,0% [80, 81].

Як було зазначено раніше, функціональна активність NIS залежить від різних чинників: тиреотропних і статевих гормонів, цитокінів, транскрипційних і ростових факторів та ін. Крім того, існує припущення щодо кореляції між транскрипційною активністю NIS, рецепторним статусом пухлини та експресією рецептора епідермального фактора росту (EGFR) з тирозинкіназною активністю. Однак у сучасній літературі відсутні конкретні дані, що свідчать про такий зв'язок, а також про прогностичне значення NIS у хворих на РМЗ.

Власними дослідженнями встановлено підвищення частоти виявлення пухлин, позитивних за експресією NIS, у хворих на РМЗ стадії III порівняно з пацієнтками зі стадією II (73,9 і 53,2% відповідно). Показано, що високий ступінь диференціювання РМЗ корелює з негативною експресією NIS. Позитивна експресія NIS у клітинах РМЗ корелює з розвитком метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах. Найбільшу кількість пухлин, позитивних за експресією NIS (72,0%), нами відмічено у групі з тричі негативним (базальним) підтипом РМЗ (таблиця) [82, 83]. Вищезазначені дослідження показують, що NIS активується з високою частотою під час злоякісної трансформації клітин МЗ, і свідчать про необхідність подальших досліджень щодо діагностичного та прогностичного значення цього протеїну [80, 81].

Тому важливо проаналізувати механізми, які білково регулюють експресію NIS і поглинання йоду при РМЗ [84, 85]. Оскільки експресія NIS підвищується в пухлинах МЗ, цілком імовірно, що мутації, що лежать в основі онкогенезу, можуть сприяти індукції експресії NIS. При аналізі особливостей експресії NIS у тканинах РМЗ, перещеплених у системі *in vivo*, виявлено гетерогенність цієї характеристики. Базальну локалізацію NIS встановлено у тканині пухлин мишей із перещепленими клітинами MCF-7 та MDA-MB-231 [86]. Автори припустили, що цю невідповідність у базальній експресії NIS можна пояснити різним походженням клітин і ступенем їх злоякісності. Підтвердженням цього є отримані нами дані щодо особливостей експресії NIS у клітинах РМЗ різного ступеня злоякісності в системі *in vitro* (рисунок) [87]. Так, найбільші показники експресії NIS ($248 \pm 1,9$ та $272 \pm 3,2$ бала відповідно) ми відзначали у клітинах лінії MDA-MB-231 та MDA-MB-468, що характеризуються відсутністю експресії рецепторів статевих гормонів (рецепторів до естрогенів

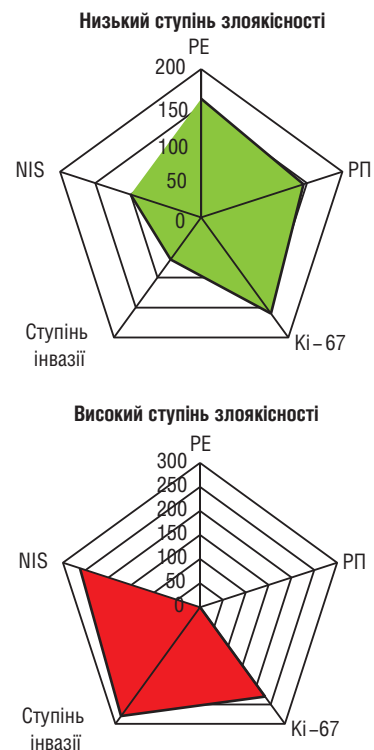


Рисунок. Особливості молекулярного профілю клітин РМЗ високого (MDA-MB-231 та MDA-MB-468) та низького (MCF-7 та T47D) ступеня злоякісності [87]. PE — рецептор до естрогенів; РР — рецептор до прогестерону

і прогестерону), високими показниками проліферації (Ki-67), інвазивності та колонієутворення. Достовірно меншу експресію (<120 балів) NIS встановлено в двох лініях РМЗ низького ступеня злоякісності MCF-7 та T47D.

Отримані дані є підтвердженням участі NIS у формуванні ступеня злоякісності клітин РМЗ у системі *in vitro*. Водночас механізми регулювання експресії NIS у МЗ при злоякісних новоутвореннях потребують подальшого дослідження.

У майбутньому встановлення механізмів і характеристик експресії NIS при РМЗ може забезпечити нові потенційні методи лікування та діагностичні інструменти для клінічного застосування.

Враховуючи багатофакторність патогенезу пухлинних процесів, зокрема РМЗ, можна прогнозувати роль NIS у розвитку і прогресії цього захворювання, модуляції властивостей пухлинних клітин, їх потенції до росту і метастазування. Тому актуальними є дослідження щодо встановлення взаємозв'язку між експресією NIS, індукцією різних онкогенів, морфологічними характеристиками РМЗ і формуванням молекулярних підтипів. Розв'язання цих питань буде сприяти виявленню нового маркера, який можна буде застосувати для уточнення особливостей біології пухлинної клітини та використання його як додаткового індивідуального критерію злоякісності/агресивності РМЗ, а також для оцінки прогнозу захворювання та проведення персоналізованої терапії.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Рак в Україні, 2014–2015. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюл Нац канцер-реєстру України 2016; (17): 46–7.
2. Жеро СВ, Готько ЄС, Цигика ДЙ та ін. Динаміка захворюваності міського населення на рак молочної залози та необхідність подальшого впровадження скринінгових програм в практику охорони здоров'я. Вісн проблем біол мед 2014; 1 (110): 123–6.
3. Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014. CA: Cancer J Clin 2014; 64 (1): 9–29.
4. Ahn J, Schatzkin A, Lacey JV, et al. Adiposity, adult weight change, and postmenopausal breast cancer risk. Arch Intern Med 2007; 167 (19): 2091–102.
5. Sotiriou C, Pusztai P. Gene-expression signatures in breast cancer. N Engl J Med 2009; 360 (8): 790–800.
6. Чехун СВ. Особливості міжпухлинної гетерогенності раку молочної залози (експериментальне та клінічне дослідження) [Автореф дис... канд мед наук]. Київ: ТОВ «Діа», 2015. 24 с.
7. Wang B, Guan ZZ, Liu DG, et al. Discordance of estrogen receptor (ER), progesterin receptor (PR), and HPE-2 receptor statuses between primary and metastatic focuses of breast cancer. Applied Immunohistochem Mol Morphol 2012; 20 (3): 214–63.
8. Teng W, Shan Z, Teng X, et al. Effect of iodine intake on thyroid diseases in China. N Engl J Med 2006; 354: 783–93.
9. Чехун ВФ, Шербан СД, Савцова ЗД. Гетерогенность опухоли — динамическое состояние. Онкология 2012; 14 (1): 4–12.
10. Narod SA. Hormone replacement therapy and the risk of breast cancer. Nat Rev Clin Oncol 2011; 8: 669–76.
11. Москалец АИ, Щербина ОВ. Опухолевые маркеры в лабораторной диагностике. Лаб диагностика 2011; 55 (1): 64–71.

12. He L, Hannon GL. MicroRNAs: small RNAs with a big role in gene regulation. Nat Rev Gene 2004; 5 (7): 522–31.
13. Tandon A, Shrivastava A, Kumar A, et al. Sodium iodide symporter, estrogen receptor, and progesterone receptor expression in carcinoma breast — an immunohistochemical analysis. Indian J Pathol Microbiol 2011; 54 (4): 745–51.
14. Вояченко НН. Внутрипротоковый рак молочной железы. Арх Пат 2009; 62 (2): 22–5.
15. Герашенко ТС, Денисов ЕВ, Литвяков НВ и др. Внутриволевая гетерогенность: природа и биологическое значение. Биохимия 2013; 78 (11): 1531–49.
16. Hanaa Ahmed H. Hormones as diagnostic, prognostic, and therapeutic tools for breast cancer. Global J Breast Cancer Res 2013; 1 (2): 73–4.
17. Бондаренко ІМ, Завізіон ВФ, Асєєв ОІ. Рак молочної залози. Посібник для студентів 5 — 6-х курсів медичних факультетів вищих медичних навчальних закладів та лікарів-інтернів. Дніпропетровськ, 2011: 58.
18. Ditsch N, Liebhardt S, Von Koch F, et al. Thyroid function in breast cancer patients. Anticancer Res 2010; 30 (5): 1713–7.
19. Бондаренко ОО, Шпонька ІС, Шпонька ВІ. Експресія Na⁺/I⁻-симпортеру в новоутвореннях щитовидної залози: імуногістохімічне дослідження. Морфологія 2009; 3 (1): 28–34.
20. Portulano C, Paroder-Belenitsky M, Carrasco N. The Na⁺/I⁻ symporter (NIS): mechanism and medical impact. Endocr Rev 2014; 35 (1): 106–49.
21. Семенов ДЮ, Борискова МЕ, Фарафоновна УВ. Прогностическое значение экспрессии натрий-йодного симпортера для высококодифференцированного рака щитовидной железы. Клин эксперим тиреодол 2015; 11 (1): 50–7.
22. Zhang R, Wang H, Zhao J, et al. Association between sodium iodide symporter and differentiated thyroid cancer: a meta-analysis of 9 studies. Int J Clin Exp Med 2015; 8 (10): 17986–94.
23. Conde I, Paniagua R, Zamora J, et al. Influence of thyroid hormone receptors on breast cancer cell proliferation. Ann Oncol 2006; 17 (1): 60–4.
24. Lacoste C, Herve J, Bou Nader M, et al. Iodide transporter NIS regulates cancer cell motility and invasiveness by interacting with the Rho guanine nucleotide exchange factor LARG. Cancer Res 2012; 72 (21): 5505–15.
25. Hashimoto K, Shimizu C, Tsuda H, et al. Immunohistochemical detection of breast cancer stem cells in hormone receptor-positive breast cancer and their role in response to endocrine therapy and clinical outcome. Oncology 2012; 82 (3): 168–74.
26. Kandi S, Pinnelli V, Rao P, et al. Effect of anti-thyroperoxidase on thyroid gland and breast tissue: a comprehensive review. J Med Stud 2014; 2: 34–7.
27. Esslimani-Sahla M, Kramer A, Simony-Lafontaine J, et al. Increased estrogen receptor betacx expression during mammary carcinogenesis. Clin Cancer Res 2005; 11 (9): 3170–4.
28. Ahad F, Ganie SA. Iodine, Iodine metabolism and Iodine deficiency disorders revisited. Indian J Endocrinol Metab 2010; 14 (1): 13–7.
29. Fuge R. Iodine deficiency: an ancient problem in a modern world. Ambio 2007; 36 (1): 70–2.
30. Patrick L. Iodine: deficiency and therapeutic considerations. Alternative Med 2008; 13 (2): 116–27.
31. Smyth PP. Role of iodine in antioxidant defence in thyroid and breast disease. Biofactors 2003; 19 (3–4): 121–30.
32. Aceves C, Garcia-Solis P, Arroyo-Helguera O, et al. Antineoplastic effect of iodine in mammary cancer: participation of 6-iodolactone (6-IL) and peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR). Mol Cancer 2009; 8: 33.
33. Маменко МС. Йодний дефіцит та йододефіцитні захворювання. Перинатол пед 2013; 1 (53): 97–8.
34. Ditsch N, Liebhardt S, Koch F. Thyroid function in breast cancer patients. Anticancer Res 2010; 30: 1713–7.

35. Указ Президента України від 12.02.2010 № 145/2010 «Про оголошення територій міста Калуш та сіл Кропивник і Сівка-Калуська Калуського району Івано-Франківської області зоною надзвичайної екологічної ситуації» (<http://zakon1.rada.gov.ua/laws/show/1885-17>).
36. Андрієв АВ, Романчук ВР, Крижанівська АЄ. Особливості епідеміології та клініко-морфологічних характеристик раку молочної залози у хворих із різних екологічних зон Івано-Франківської області. Онкологія 2015; **17** (3): 156–61.
37. Ryu KY, Senozkoeff ME, Smanik PA, *et al.* Development of reverse transcription competitive polymerase chain reaction method to quantitate the expression levels of human sodium iodide symporter. *Thyroid* 1999; **9** (4): 405–9.
38. Spitzweg C, Dietz AB, O'Connor MK, *et al.* *In vivo* sodium iodide symporter gene therapy of prostate cancer. *Gene Ther* 2001; **8** (20): 1524–31.
39. Renier C, Vogel H, Offor O, *et al.* Breast cancer brain metastases express the sodium iodide symporter. *J Neurooncol* 2010; **96** (3): 331–6.
40. Воскобойник ЛГ. Симпортер натрію/йоду (NIS): структура, функція, механізми регуляції, роль в патогенезі тиреоїдної патології (огляд літератури і власні дані). *Ендокринологія* 2008; **13** (2): 262–79.
41. Ali A, Mir M, Bashir S. Impact of serum thyroid hormones and estrogen status on the risk of breast cancer in Kashmiri women. *J Cell Sci Ther* 2011; **2** (4): 113.
42. Свиридова ТЕ, Коган ЕА, Пальцев МА, Середин ВП. Гистологические и молекулярно-генетические маркеры злокачественности в различных вариантах папиллярного рака щитовидной железы. *Арх пат* 2012; **64** (6): 19–23.
43. Turken O, Narin Y, Demirbas S, *et al.* Breast cancer in association with thyroid disorders. *Breast Cancer Res* 2003; **5** (5): 110–3.
44. Трошина ЕА, Мазурина НВ, Галкина НВ. Гены — кандидаты тиреоидной патологии. *Клин эксперим тиреоидол* 2005; **1** (1): 4–15.
45. Montiel-Equihua C. Targeting sodium/iodide symporter gene expression for estrogen-regulated imaging and therapy in breast cancer. *Cancer Gene Ther* 2008; **15** (7): 465–73.
46. Smith V, Read M, Turnell A, *et al.* A novel mechanism of sodium iodide symporter repression in differentiated thyroid cancer. *J Cell Sci* 2009; **122** (Pt 18): 3393–402.
47. Hardefeldt P. Benign thyroid disease is associated with breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2012; **133**: 1169–77.
48. Brown A, Chen J, Hitchcock Y, *et al.* The risk of second primary malignancies up to three decades after the treatment of differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrin Metab* 2008; **93**: 504–15.
49. Dadachova E, Bouzahzah B, Zuckier L, *et al.* Rhenium-188 as an alternative to Iodine-131 for treatment of breast tumors expressing the sodium/iodide symporter (NIS). *Nucl Med Biol* 2002; **29** (1): 13–8.
50. Luidens M, Mousa S, Davis E, *et al.* Thyroid hormone and angiogenesis. *Vascul Pharmacol* 2010; **52**: 142–5.
51. Воскобойник ЛГ, Богданова ТІ. Порівняльний аналіз експресії симпортера натрію/йоду (NIS), рецепторних тирозинкіназ (EGFR, MET) та наявності генетичних змін у папілярних карциномах щитоподібної залози. *Доп Нац акад наук України*, 2010; (10): 149–52.
52. Basalaeva N, Sychugov G, Strizhikov V, Mikhailova E. Expression of NIS in the thyroid and pituitary of female rats after a single dose of potassium iodide. *Endocr Regul* 2011; **45** (1): 23–8.
53. Tosovic A, Bondeson AG, Bondeson L, *et al.* Prospectively measured triiodothyronine levels are positively associated with breast cancer risk in postmenopausal women. *Breast Cancer Res* 2010; **12** (3): R33.
54. Simon MS, Tang MTC, Bernstein L, *et al.* Do thyroid disorders increase the risk of breast cancer? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; **11**: 1574–8.
55. Chung JK. Sodium iodide symporter: its role in nuclear medicine. *J Nucl Med* 2002; **43** (9): 1188–200.
56. Hellevik A, Asvold B, Bjoro T, *et al.* Thyroid function and cancer risk: a prospective population study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; **18**: 570–4.
57. Tosovic A, Becker C, Bondeson AG, *et al.* Prospectively measured thyroid hormones and thyroid peroxidase antibodies in relation to breast cancer risk. *Int J Cancer* 2012; **131** (9): 2126–33.
58. Li H, Myeroff L, Smiraglia D, *et al.* SLC5A8, a sodium transporter, is a tumor suppressor gene silenced by methylation in human colon aberrant crypt foci and cancers. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; **100** (14): 8412–7.
59. Masuda S. Breast cancer pathology: the impact of molecular taxonomy on morphological taxonomy. *Pathol Int* 2012; **62**: 295–302.
60. Jhiang SM, Cho JY, Ryu KY, *et al.* An immunohistochemical study of Na⁺/I⁻ symporter in human thyroid tissues and salivary gland tissues. *Endocrinology* 1998; **139** (10): 4416–9.
61. Dohan O, Baloch Z, Banrevi Z, *et al.* Rapid communication: predominant intracellular overexpression of the Na⁺/I⁻ symporter (NIS) in a large sampling of thyroid cancer cases. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; **86** (6): 2697–700.
62. Peyrottes I, Navarro V, Ondo-Mendez A, *et al.* Immunohistochemistry indicates that the sodium iodide symporter is not overexpressed in intracellular compartments in thyroid and breast cancers. *Eur J Endocrinol* 2009; **160** (2): 215–25.
63. Micali S, Bulotta S, Puppini C, *et al.* Sodium iodide symporter in extrathyroidal malignancies: focus on breast and urological cancer. *Cancer* 2014; **303**: 134–8.
64. Semba R, Delange F. Iodine in human milk: perspectives for infant health. *Nutr Rev* 2001; **59** (8 Pt 1): 269–78.
65. Smyth P, Shering S, Kilban M, *et al.* Serum thyroid peroxidase autoantibodies, thyroid volume, and outcome in breast carcinoma. *J Clin Endocrin Metab* 1998; **83** (8): 2711–6.
66. Tazebay U, Wapnir I, Levy O, *et al.* The mammary gland iodide transporter is expressed during lactation and in breast cancer. *Nature Med* 2000; **6** (8): 871–8.
67. Arroyo-Helguera O, Anguiano B, Delgado G, Aceves C. Uptake and antiproliferative effect of molecular iodine in the MCF-7 breast cancer cell line. *Endoc Relat Cancer* 2006; **13** (4): 1147–58.
68. Нейштадт ЭЛ, Воробьева ОА. Патология молочной железы. СПб: Фолиант 2003: 207.
69. Pracella D, Bonin S, Barbazza R, *et al.* Are breast cancer molecular classes predictive of survival in patients with long follow-up? *Dis. Markers* 2013; **35** (6): 595–605.
70. Oh H, Chung J, Kang J, *et al.* The relationship between expression of the sodium/iodide symporter gene and the status of hormonal receptors in human breast cancer tissue. *Cancer Res Treat* 2005; **37** (4): 247–50.
71. Sotiriou C, Wirapati P, Loi S, *et al.* Gene expression profiling in breast cancer: understanding the molecular basis of histologic grade to improve prognosis. *J Natl Cancer Inst* 2006; **98**: 262–72.
72. Furlanetto TW. Estradiol increases proliferation and down-regulates the sodium/iodide symporter gene in FRTL-5 cells. *Endocrinology* 1999; **140** (12): 5705–11.
73. Тарутинов ВІ. Молочная железа: рак и предраковые заболевания. Киев: Полиграфист, 2015. 415 с.
74. Angelousi A, Anagnostou V, Stamatakis M, *et al.* Mechanisms in endocrinology: primary HT and risk for breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Endocrin* 2012; **166**: 373–81.
75. Hansen RK, Bissell MJ. Tissue architecture and breast cancer: the role of extracellular matrix and steroid hormones. *Endoc Relat Cancer* 2000; **7** (2): 95–113.
76. Ryan J, Curran C, Hennessy E, *et al.* The sodium iodide symporter (NIS) and potential regulators in normal, benign and malignant human breast tissue. *PLoS One* 2011; **6** (1): 160–3.
77. Kumar R, Tiwari RK. Application of microarray in breast cancer: an overview. *J Pharm Bioallied Sci* 2012; **4** (1): 21–6.

78. Rillema J. Effect of prolactin on sodium iodide symporter expression in mouse mammary gland explants. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; **279** (4): E769–72.

79. Renier C, Yao C, Goris M, et al. Endogenous NIS expression in triple-negative breast cancers. *Ann Surg Oncol* 2009; **16** (4): 962–8.

80. Nowels K, van de Rijn M, Nowels K, et al. Immunohistochemical profile of the sodium/iodide symporter in thyroid, breast, and other carcinomas using highdensity tissue microarrays and conventional sections. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; **88** (4): 1880–8.

81. Knostman K, McCubrey JA, Morrison CD, et al. PI3K activation is associated with intracellular sodium/iodide symporter protein expression in breast cancer. *BMC Cancer* 2007; **7**: 137.

82. Андрієв АВ, Чехун ВФ. Клінічне значення експресії симпортера йоду в клітинах раку молочної залози людини. XIII З'їзд онкологів та радіологів України: матеріалу з'їзду. *Укр радіол журн* 2016; (Додаток 1): 189.

83. Adriiv AV, Lagutin AV, Chekhun VF. Prognostic and predictive value of iodine symporter in human breast cancer cell. *Materials Int Sci Conf «Integrated clinical and pathogenetic approaches in diagnosis and therapy of cancer», Ukraine. Exp Oncol* 2016; **38** (2): 128.

84. Приходченко ВВ, Приходченко ОВ. Фактори розвитку раку грудної залози у жінок. *Укр мед альманах* 2008; **11** (1): 180–5.

85. Buchholz T. Radiation therapy for early-stage breast cancer after breast-conserving surgery. *N Engl J Med* 2009; **360** (1): 63–70.

86. Stoddard FR 2nd, Brooks AD, Eskin BA, Johannes GJ. Iodine alters gene expression in the MCF7 breast cancer cell line: evidence for an anti-estrogen effect of iodine. *Int J Med Sci* 2008; **5** (4): 189–96.

87. Андрієв АВ. Особливості експресії симпортера йоду в клітинах раку молочної залози різного ступеня злоякісності та чутливості до протипухлинних препаратів. Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених «Перспективи діагностики та лікування онкологічної патології». *Клін онкол* 2016; **22** (2): 64.

MODERN IDEAS ABOUT THE ROLE OF THE NATRIUM-IODINE SYMPORTER IN BREAST CANCER

A.V. Adriiv, V.F. Chekhun

Summary. Available literature and our own research on the role of the natrium-iodine symporter (NIS) in normal state and changes of its functional activity in breast cancer (BC) are summarized. We analyzed the results of studies on connections between the iodine metabolism and the occurrence BC in relation to the features of the expression and localization of NIS in breast cells in normal and pathological conditions, including BC. Existing data on the relationship between NIS expression and clinico-pathological features and molecular profile of BC is discussed. **Conclusion:** further studies of the role of NIS in development and progression of BC will allow to expand understanding of the biology of tumor cells and will be the basis for the development of approaches to forecasting the course of the malignant process, and planning individualized treatment.

Key Words: breast cancer, natrium-iodine symporter (NIS), clinical significance, prognosis.

Адреса для листування:

Андрієв А.В.

03022 Київ, вул. Васильківська, 45

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України

E-mail: romalina@gmail.com

Одержано: 01.08.2016